



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 119033782 B

(45) 授权公告日 2025. 04. 25

(21) 申请号 202410873004.4

(22) 申请日 2021.07.28

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 119033782 A

(43) 申请公布日 2024.11.29

(66) 本国优先权数据  
PCT/CN2020/105513 2020.07.29 CN

(62) 分案原申请数据  
202180058245.8 2021.07.28

(73) 专利权人 上海柯君医药科技有限公司  
地址 201210 上海市浦东新区高科中路  
1976号B幢4楼南区

(72) 发明人 顾自强 张袁超 何公欣 侯凯  
吴豪

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所  
11517

专利代理师 何箬 顾云峰

(51) Int.Cl.  
A61K 31/445 (2006.01)  
A61P 7/02 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)  
C07D 211/72 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 103626694 A, 2014.03.12  
CN 106554303 A, 2017.04.05

注意：  
申请人在申请日后补交了实验数据，但该数据并未包含在本授权公告文档中。

审查员 尹晴霞

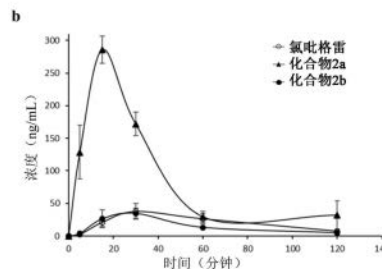
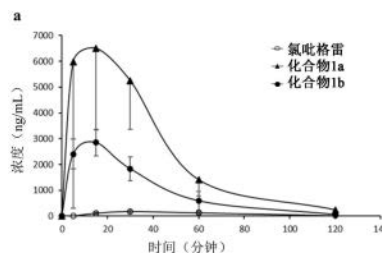
权利要求书1页 说明书70页 附图2页

(54) 发明名称

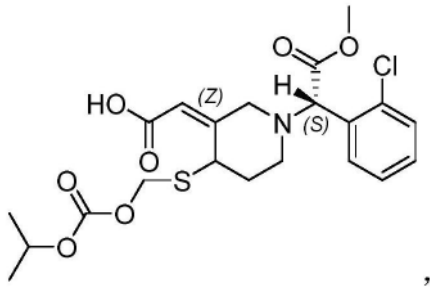
抗血小板药物和其用途

(57) 摘要

本公开涉及在抑制血小板凝集方面显示活性的化合物和包含这些化合物的药物组合物，以及通过施用这些化合物或所述药物组合物来治疗血管疾病的方法。

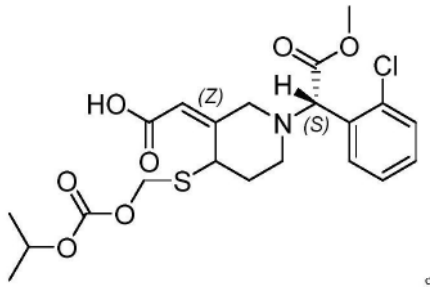


1. 一种化合物,其具有如下结构:



或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其具有如下结构:



3. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于抑制血小板凝集的药剂中的用途。

## 抗血小板药物和其用途

[0001] 本申请是申请号为202180058245.8、申请日为2021年7月28日、发明名称为“抗血小板药物和其用途”的中国发明专利申请的分案申请,原申请为国际申请号为PCT/CN2021/108875的国际申请的国家阶段申请,该国际申请要求2020年7月29日提交的国际申请PCT/CN2020/105513的优先权。

### 发明领域

[0002] 本公开一般地涉及在抑制血小板凝集方面显示活性的化合物和包含这些化合物的药物组合物,以及通过施用这些化合物或所述药物组合物来进行治疗的方法。

### 背景技术

[0003] 近来,血管疾病患者的数量明显上升。抑制血小板活化的抗血栓形成剂在预防这些疾病的发生和复发以及其治疗中起重要作用。

[0004] 氯吡格雷(clopidogrel)为世界范围内已知并且被广泛使用的抗血栓形成药,并且为需要生物转化才能变成具活性的前药。在吸收之后,85%的氯吡格雷通过酯酶水解成非活性羧酸。其余的15%的氯吡格雷经由肝细胞色素P450同工酶(主要是CYP2C19)进行两步氧化过程。瞬时活性硫醇代谢物特异性地并且不可逆地结合血小板P2Y<sub>12</sub>受体。

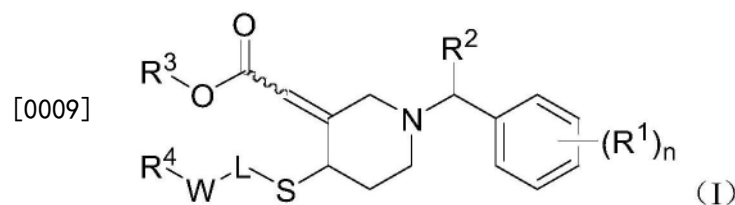
[0005] 然而,氯吡格雷有许多缺点,包括抗血栓形成作用的患者间差异性和某些患者对氯吡格雷的耐药性,这是由于不同个体的CYP2C19表达水平不同所致;转化为活性代谢物的转化率较低并且因此负荷剂量较高(600mg);起效时间较慢(负荷剂量之后2小时);在水溶液中溶解度较低;和没有可供用于急性治疗的注射配制物;药物-药物相互作用等。

[0006] 因此,本领域中需要开发在抑制血小板凝集方面显示活性而没有上文所列的缺点的改良化合物。

### 发明内容

[0007] 本公开提供能够抑制血小板凝集的化合物,包含这些化合物的药物组合物和使用所述化合物或药物组合物治疗血管疾病的方法。

[0008] 在一个方面,本公开提供一种具有式(I)的化合物:



[0010] 或其药学上可接受的盐,

[0011] 其中

[0012]  $\text{~}=\text{~}$ 表示呈Z或E构型的双键;

[0013] R<sup>1</sup>选自下组:氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基,其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基中的每一个任选地被一个或多个R<sup>a</sup>

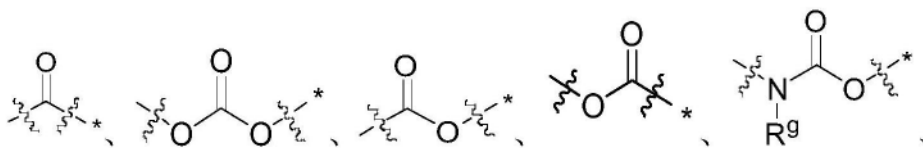
取代;

[0014]  $R^2$ 为-C(O) $R^b$ ;

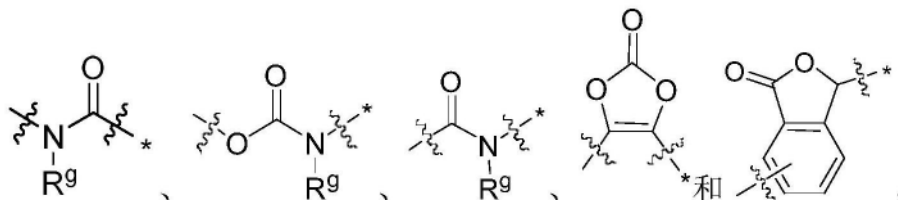
[0015]  $R^3$ 选自下组:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一个任选地被氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基取代;

[0016] L选自下组:直键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一个任选地被一个或多个 $R^f$ 取代;

[0017] W选自下组:



[0018]



[0019] 其中W的\*端连接至L;

[0020]  $R^4$ 选自下组:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一个任选地被氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基取代;

[0021]  $R^a$ 中的每一个独立地选自下组:氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基或-NR $^c$ R $^d$ ;

[0022]  $R^b$ 选自下组:氢、羟基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基、-NR $^c$ R $^d$ 和-OR $^e$ ;

[0023]  $R^c$ 和 $R^d$ 中的每一个独立地选自下组:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一个任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代;

[0024]  $R^e$ 选自下组:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一个任选地被氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基取代;

[0025]  $R^f$ 中的每一个独立地选自下组:氢、氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基;或

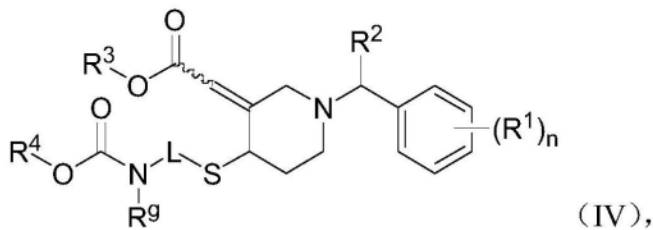
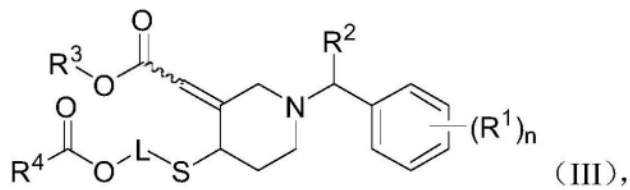
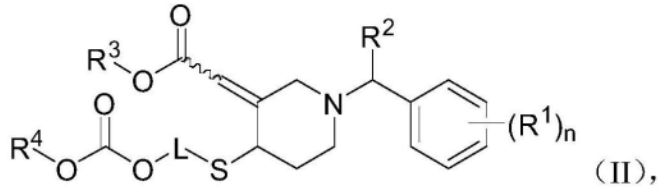
[0026] 两个 $R^f$ 与其所连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基或饱和或部分不饱和的杂环基,其中环烷基和杂环基中的每一个任选地被氰基、卤素、羟基、氨基或烷基取

代;

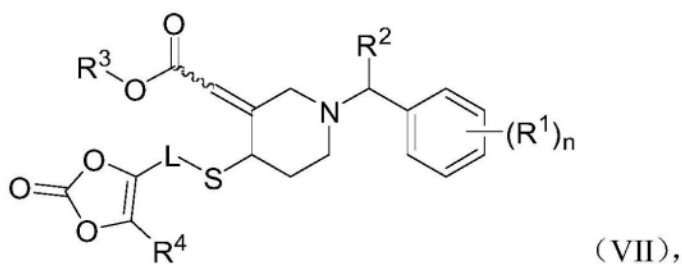
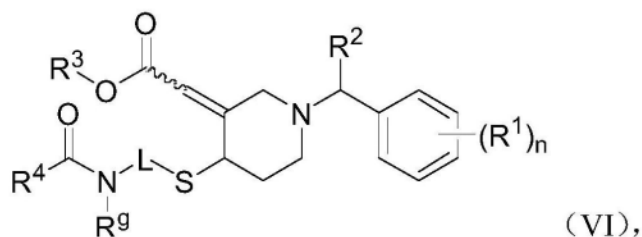
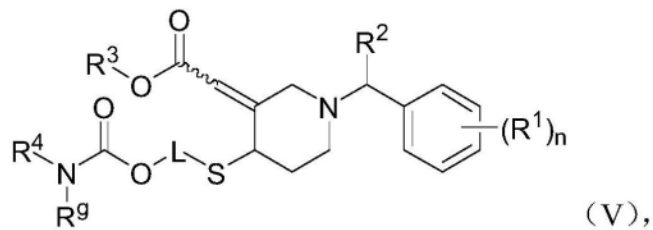
[0027]  $R^6$ 选自下组:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基,其中氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一个任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代;

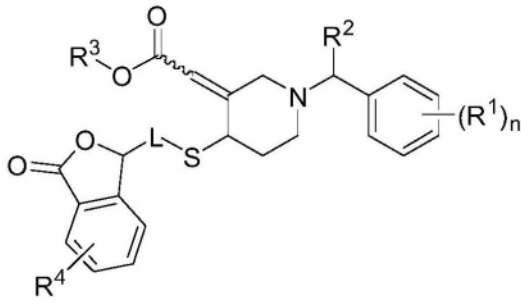
[0028]  $n$ 为0、1、2、3、4或5。

[0029] 在一些实施例中,本公开提供具有选自下组的式的化合物:



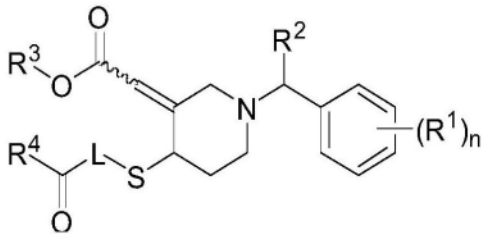
[0030]





[0031]

(VIII), 和



(IX),

[0032] 或其药学上可接受的盐。

[0033] 在另一方面,本公开提供一种药物组合物,其包含本公开化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

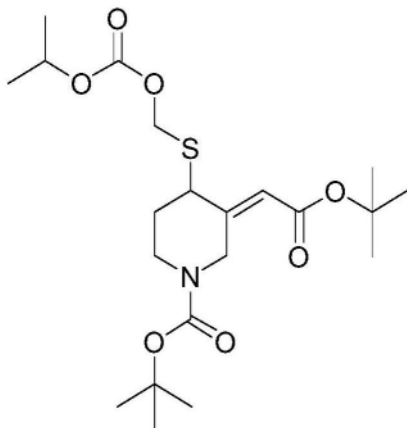
[0034] 在另一个方面,本公开提供一种用于治疗有需要的个体的血管疾病的方法,其包括向所述个体施用有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐或本公开药物组合物。

[0035] 在另一个方面,本公开提供一种用于抑制有需要的个体的血小板凝集的方法,其包括向有需要的个体施用有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐或本公开药物组合物。

[0036] 在另一个方面,本公开提供本公开化合物或其药学上可接受的盐或本公开药物组合物在制造用于治疗血管疾病的药剂中的用途。

[0037] 在另一个方面,本公开提供一种用于治疗血管疾病的本公开化合物或其药学上可接受的盐或本公开药物组合物。

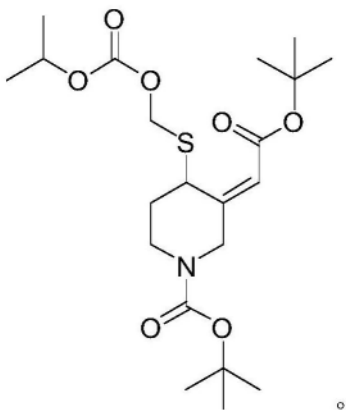
[0038] 在另一方面,本公开提供具有下式的化合物:



[0039]

[0040] 在另一个方面,本公开提供具有下式的化合物:

[0041]



### 附图说明

[0042] 图1显示在以10mg/kg的剂量水平口服施用(a) 氯吡格雷、化合物1a和化合物1b,以及(b) 氯吡格雷、化合物2a和化合物2b之后,大鼠血浆中的活性代谢物的浓度。

[0043] 图2显示在以10mg/kg的剂量水平口服施用氯吡格雷、以2mg/kg的剂量水平口服施用化合物3和以1mg/kg的剂量水平静脉施用化合物3之后,大鼠血浆中的活性代谢物的浓度。

[0044] 图3显示在以10mg/kg (氯吡格雷)、0.5mg/kg (化合物1a) 和2mg/kg (化合物1b) 的剂量水平在大鼠中口服施用测试化合物之后,对凝集的抑制(%)。

### 具体实施方式

[0045] 详请参考本公开的某些实施例,其实例在附随结构和式中得以说明。虽然本公开将结合所列举的实施例描述,但应理解其并不意图本公开将限于那些实施例。相反,本公开旨在涵盖所有可选方案、修改或等效物,所述可选方案、修改和等效物可以包括在如权利要求书所界定的本公开的范围。本领域技术人员将认识到与本文中所述的那些方法或物质类似或等效的许多可实施本公开的方法或物质。本公开决不限于所述的方法或物质。在所并入的参考文献和类似材料中的一个或多个(包括(但不限于)所定义的术语、术语用法、所述技术等)与本申请不同或相矛盾的情况下,以本公开为准。本公开中所引用的所有参考文献、专利、专利申请均以全文引用的方式并入本文中。

[0046] 应了解,为清楚起见而在不同实施例的上下文中描述的本公开的某些特征也可组合提供于单一实施例中。相反,为简洁起见而在单一实施例的上下文中描述的本公开的各种特征也可分开地或以任何适合子组合形式提供。必须指出,除非上下文另外明确规定,否则如说明书和所附权利要求书中所用,单数形式“一(a/an)”和“所述(the)”包括其复数形式。因此,举例来说,提及的“化合物”包括多种化合物。

### [0047] 定义

[0048] 下文更详细描述特定官能团和化学术语的定义。出于本公开的目的,根据元素周期表,CAS版本,《化学和物理学手册(Handbook of Chemistry and Physics)》,第75版,内封面来识别化学元素,且一般如其中所述来定义特定官能团。另外,有机化学的一般原理以及特定官能团和反应性描述于《有机化学(Organic Chemistry)》,Thomas Sorrell,第2版,大学科学书籍(University Science Books),索萨利托(Sausalito),2006;Smith和March

《马奇高等有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)》,第6版,约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons, Inc.), 纽约(New York), 2007; Larock,《综合有机转化(Comprehensive Organic Transformations)》,第3版,VCH出版公司(VCH Publishers, Inc.), 纽约, 2018; Carruthers,《一些现代有机合成方法(Some Modern Methods of Organic Synthesis)》,第4版,剑桥大学出版社(Cambridge University Press), 剑桥(Cambridge), 2004中;其中每一个的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0049] 在本公开的多处,描述了连接取代基。特别地,每个连接取代基旨在包括连接取代基的正向和反向形式。例如,  $-NR(CR'R'')$  - 包括  $-NR(CR'R'')$  - 和  $-(CR'R'')NR$  - 两者。在结构明确需要连接基团的情况下,关于所述基团所列举的马库什变量(Markush variable)应理解为连接基团。举例来说,如果结构需要连接基团并且所述变量的马库什组定义列举“烷基”,那么应理解,所述“烷基”表示连接亚烷基。

[0050] 当连到取代基的键显示为与连接环中的两个原子的键交叉时,那么所述取代基可以键结于所述环上的任何原子。当所列取代基未指示所述取代基键结到给定式化合物的其余部分的原子时,那么所述取代基可经由所述式中的任何原子键结。取代基和/或变量的组合为可容许的,但仅在所述组合产生稳定化合物时。

[0051] 当“\*”显示为与化合物的原子相邻时,其表示所述化合物包含所述原子作为(R)或(S)立体构型的不对称中心。

[0052] 当任何变量(例如 $R^i$ )在化合物的任何成分或式中出现超过一次时,其在每次出现时的定义独立于其在其它每次出现时的定义。因此,举例来说,如果基团显示为经0-2个 $R^i$ 部分取代,那么所述基团可任选地经最多两个 $R^i$ 部分取代,并且 $R^i$ 在每次出现时独立地选自对 $R^i$ 的定义。而且,取代基和/或变量的组合为可容许的,但仅在所述组合产生稳定化合物时。

[0053] 如本文所用,术语“ $C_{i-j}$ ”指示碳原子数的范围,其中i和j为整数,并且碳原子数的范围包括端点(即i和j)和介于其间的每个整数点,并且其中j大于i。举例来说, $C_{1-6}$ 指示一至六个碳原子的范围,包含一个碳原子、两个碳原子、三个碳原子、四个碳原子、五个碳原子和六个碳原子。在一些实施例中,术语“ $C_{1-12}$ ”指示1至12,尤其1至10,尤其1至8,尤其1至6,尤其1至5,尤其1至4,尤其1至3或尤其1至2个碳原子。

[0054] 不论作为另一术语的一部分还是独立地使用,如本文所用,术语“烷基”均指代饱和的直链或支链烃基,其可任选地独立地经下文所述的一个或多个取代基取代。术语“ $C_{i-j}$ 烷基”是指具有i至j个碳原子的烷基。在一些实施例中,烷基含有1至10个碳原子。在一些实施例中,烷基含有1至9个碳原子。在一些实施例中,烷基含有1至8个碳原子、1至7个碳原子、1至6个碳原子、1至5个碳原子、1至4个碳原子、1至3个碳原子或1至2个碳原子。“ $C_{1-10}$ 烷基”的实例包括(但不限于)甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。“ $C_{1-6}$ 烷基”的实例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基等。

[0055] 不论作为另一术语的一部分还是独立地使用,如本文所用,术语“烯基”均指代具有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基,其可任选地独立地经本文所述的一个或多个取

代基取代,并且包括具有“顺”和“反”构象,或可选地,“E”和“Z”构象的基团。在一些实施例中,烯基含有2至12个碳原子。在一些实施例中,烯基含有2至11个碳原子。在一些实施例中,烯基含有2至11个碳原子、2至10个碳原子、2至9个碳原子、2至8个碳原子、2至7个碳原子、2至6个碳原子、2至5个碳原子、2至4个碳原子、2至3个碳原子,并且在一些实施例中,烯基含有2个碳原子。烯基的实例包括(但不限于)乙烯基(ethylenyl/vinyl)、丙烯基(烯丙基)、丁烯基、戊烯基、1-甲基-2-丁-1-烯基、5-己烯基等。

[0056] 不论作为另一术语的一部分还是独立地使用,如本文所用,术语“炔基”均指代具有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基,其可任选地独立地经本文所述的一个或多个取代基取代。在一些实施例中,炔基含有2至12个碳原子。在一些实施例中,炔基含有2至11个碳原子。在一些实施例中,炔基含有2至11个碳原子、2至10个碳原子、2至9个碳原子、2至8个碳原子、2至7个碳原子、2至6个碳原子、2至5个碳原子、2至4个碳原子、2至3个碳原子,并且在一些实施例中,炔基含有2个碳原子。炔基的实例包括(但不限于)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基等。

[0057] 如本文所使用,术语“氨基”是指-NH<sub>2</sub>基团。氨基还可以被一个或多个基团取代,所述基团如烷基、芳基、羰基或其它氨基。

[0058] 不论作为另一术语的一部分还是独立地使用,如本文所用,术语“芳基”均指代具有总共5至20环成员的单环和多环系统,其中所述系统中的至少一个环为芳香族的,并且其中所述系统中的每个环含有3至12个环成员。“芳基”的实例包括(但不限于)苯基、联苯、萘基、蒽基等,其可带有一个或多个取代基。如本文所用,其中芳环与一个或多个另外的环稠合的基团也包括在术语“芳基”的范围内。在多环系统的情况下,仅需要一个环为芳香族(例如2,3-二氢吡啶),不过所有环均可作为芳香族(例如喹啉)。第二环也可以为稠合或桥接的。多环芳基的实例包括(但不限于)苯并咪唑基、茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘酰亚胺基、吡啶基或四氢萘基等。芳基可以在一个或多个环位置处被如上文所述的取代基取代。

[0059] 不论作为另一术语的一部分还是独立地使用,如本文所用,术语“环烷基”均指代单价非芳香族、饱和或部分不饱和的单环和多环系统,其中所有环原子均为碳,并且所述环系统含有至少三个成环碳原子。在一些实施例中,环烷基可含有3至12个成环碳原子、3至10个成环碳原子、3至9个成环碳原子、3至8个成环碳原子、3至7个成环碳原子、3至6个成环碳原子、3至5个成环碳原子、4至12个成环碳原子、4至10个成环碳原子、4至9个成环碳原子、4至8个成环碳原子、4至7个成环碳原子、4至6个成环碳原子、4至5个成环碳原子。环烷基可为饱和或部分不饱和的。环烷基可以被取代。在一些实施例中,环烷基可为饱和的环状烷基。在一些实施例中,环烷基可为在其环系统中含有至少一个双键或三键的部分不饱和的环状烷基。在一些实施例中,环烷基可为单环或多环的。单环环烷基的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基。多环环烷基的实例包括(但不限于)金刚烷基、降冰片烷基、茛基、螺-戊二烯基、螺[3.6]-癸基、双环[1,1,1]戊烯基、双环[2,2,1]庚烯基等。

[0060] 如本文所用,术语“氰基”是指-CN。

[0061] 如本文所用,术语“卤素”是指选自氟(fluorine/fluoro)、氯(chlorine/chloro)、溴(bromine/bromo)和碘(iodine/iodo)的原子。



[1,2,3]三唑并[4,3-a]吡啶基等。螺杂环基的实例包括(但不限于)螺吡喃基、螺恶嗪基等。桥接杂环基的实例包括(但不限于)吗啡烷基(morphanyl)、六亚甲基四胺基、3-氮杂-双环[3.1.0]己烷、8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷、1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)等。

[0068] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH。

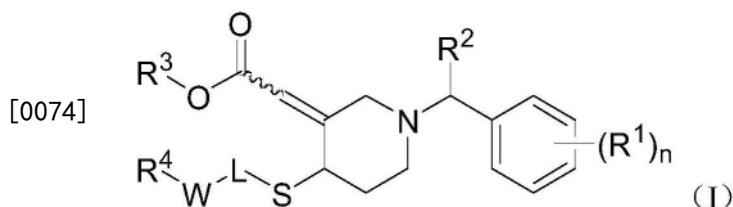
[0069] 如本文所用,术语“部分不饱和的”是指包括至少一个双键或三键的基团。术语“部分不饱和的”意图涵盖具有多个不饱和位点的环,但并不意图包括芳香族(即,完全不饱和的)部分。

[0070] 如本文所用,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,都意指指定部分的一个或多个氢被合适取代基置换。应理解,“取代”或“被取代”包括以下隐含的限制条件:所述取代与被取代的原子的容许价态一致,并且取代产生稳定的或化学上可行的化合物,例如不会通过重排、环化、消除等而自发地进行转化的化合物。除非另外指明,否则“任选地被取代的”基团可以在基团的每个可取代位置处具有合适取代基,并且当任何既定结构中的多于一个位置可以被多于一个选自规定基团的取代基取代时,在每一位置处取代基可以是相同或不同的。本领域的技术人员应理解,适当时,取代基本身可以被取代。除非具体陈述为“未被取代的”,否则提及本文中的化学部分应理解为包括被取代的变体。举例来说,提及“芳基”或“芳基”部分隐含地包括被取代和未被取代的变体两者。

[0071] 化合物

[0072] 本公开提供新颖的式(I)化合物和其药学上可接受的盐,用于制造所述化合物的合成方法,含有其的药物组合物,以及所公开的化合物的各种用途。

[0073] 在一个方面,本公开提供一种具有式(I)的化合物:



[0075] 或其药学上可接受的盐,

[0076] 其中

[0077]  $\text{~}=\text{~}$ 表示呈Z或E构型的双键;

[0078]  $R^1$ 选自下组:氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基,其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基中的每一个任选地被一个或多个 $R^a$ 取代;

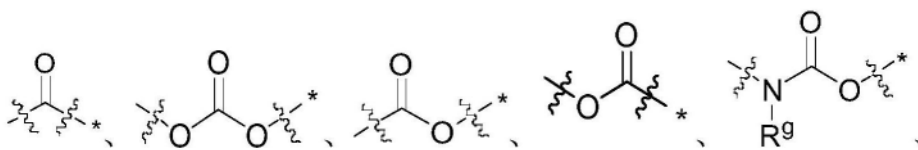
[0079]  $R^2$ 为 $-C(O)R^b$ ;

[0080]  $R^3$ 选自下组:氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一个任选地被氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基取代;

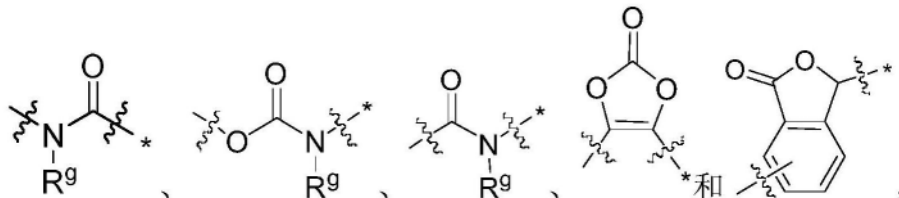
[0081] L选自下组:直键、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯

基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一个任选地被一个或多个 $R^f$ 取代；

[0082] W选自下组：



[0083]



[0084] 其中W的\*端连接至L；

[0085]  $R^4$ 选自下组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一个任选地被氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基取代；

[0086]  $R^a$ 中的每一个独立地选自下组：氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基或 $-NR^cR^d$ ；

[0087]  $R^b$ 选自下组：氢、羟基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^cR^d$ 和 $-OR^e$ ；

[0088]  $R^c$ 和 $R^d$ 中的每一个独立地选自下组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基和杂芳基中的每一个任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；

[0089]  $R^e$ 选自下组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一个任选地被氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基取代；

[0090]  $R^f$ 中的每一个独立地选自下组：氢、氰基、卤素、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基；或

[0091] 两个 $R^f$ 与其所连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基或饱和或部分不饱和的杂环基，其中环烷基和杂环基中的每一个任选地被氰基、卤素、羟基、氨基或烷基取代；

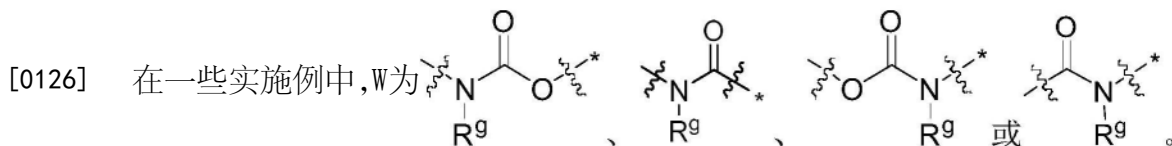
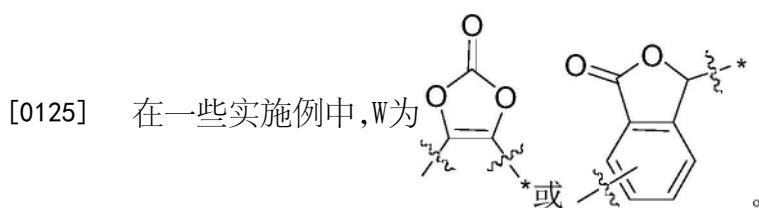
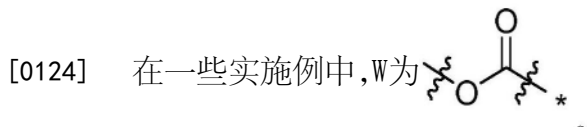
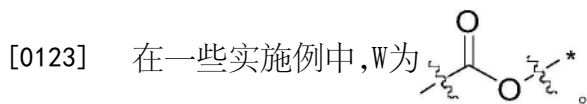
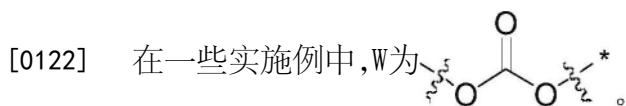
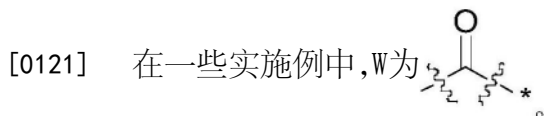
[0092]  $R^g$ 选自下组：氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基和杂芳基，其中氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的每一个任选地被氰基、卤素、羟基或氨基取代；

[0093] n为0、1、2、3、4或5。

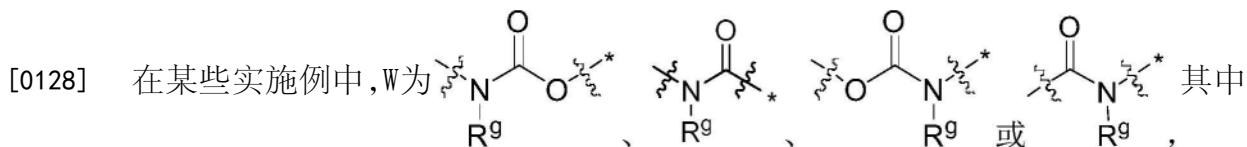
[0094] 在一些实施例中， $R^1$ 选自下组：氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基和杂烷基，其中烷基和杂烷基中的每一个任选地被一个或多个 $R^a$ 取代。

- [0095] 在某些实施例中,  $R^a$ 中的每一个独立地选自下组: 卤素、羟基、氰基和硝基。
- [0096] 在一些实施例中,  $R^1$ 为卤素、氰基、羟基、氨基或任选地被一个或多个 $R^a$ 取代的烷基。
- [0097] 在某些实施例中,  $R^1$ 为卤素、氰基或任选地被一个或多个 $R^a$ 取代的烷基。
- [0098] 在某些实施例中,  $R^1$ 为氟、氯、溴、氰基、甲基或三氟甲基。
- [0099] 在一些实施例中,  $n$ 为1、2或3。在某些实施例中,  $n$ 为1或2。在某些实施例中,  $n$ 为1。
- [0100] 在一些实施例中,  $R^2$ 为 $-C(O)R^b$ , 其中 $R^b$ 选自下组: 氢、羟基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环烷基、 $-NR^d$ 和 $-OR^e$ 。
- [0101] 在某些实施例中,  $R^c$ 和 $R^d$ 中的每一个独立地选自下组: 氢、烷基和烯基, 其中烷基和烯基中的每一个任选地被卤素或羟基取代。
- [0102] 在某些实施例中,  $R^e$ 选自下组: 烷基、烯基、杂烷基、杂烯基、芳基和杂芳基, 其中烷基、烯基、杂烷基、杂烯基、芳基和杂芳基中的每一个任选地被氰基、卤素、羟基、氨基或烷基取代。
- [0103] 在一些实施例中,  $R^2$ 为 $-C(O)R^b$ , 其中 $R^b$ 为氢、羟基、烷基、饱和或部分不饱和的环烷基或 $-OR^e$ 。
- [0104] 在某些实施例中,  $R^2$ 为 $-C(O)R^b$ , 其中 $R^b$ 为饱和的环烷基或 $-OR^e$ , 并且 $R^e$ 为烷基。
- [0105] 在某些实施例中,  $R^2$ 为 $-C(O)R^b$ , 其中 $R^b$ 为饱和的 $C_{3-6}$ 环烷基或 $-OR^e$ , 并且 $R^e$ 为 $C_{1-6}$ 烷基。
- [0106] 在某些实施例中,  $R^2$ 为 $-C(O)R^b$ , 其中 $R^b$ 为环丙基或 $-OR^e$ , 并且 $R^e$ 为甲基、乙基、正丙基或异丙基。
- [0107] 在一些实施例中,  $R^2$ 为 $-C(O)$ -环丙基或 $-C(O)OCH_3$ 。
- [0108] 在一些实施例中,  $R^3$ 为氢或任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的烷基。
- [0109] 在一些实施例中,  $R^3$ 为氢。
- [0110] 在一些实施例中,  $R^3$ 为任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的烷基。
- [0111] 在某些实施例中,  $R^3$ 为任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的 $C_{1-6}$ 烷基。
- [0112] 在某些实施例中,  $R^3$ 为甲基、乙基、正丙基或异丙基。
- [0113] 在一些实施例中,  $L$ 选自下组: 直键、烷基、杂烷基、饱和或部分不饱和的环烷基和饱和或部分不饱和的杂环基, 其中烷基、杂烷基、环烷基和杂环基中的每一个任选地被一个或多个 $R^f$ 取代。
- [0114] 在某些实施例中,  $R^f$ 中的每一个独立地选自下组: 氢、卤素、羟基、氨基、烷基和杂烷基。
- [0115] 在某些实施例中, 两个 $R^f$ 与其所连接的原子一起形成任选地被氰基、卤素、羟基、氨基或烷基取代的饱和或部分不饱和的环烷基。
- [0116] 在一些实施例中,  $L$ 为直键。
- [0117] 在一些实施例中,  $L$ 为任选地被一个或多个 $R^f$ 取代的烷基。
- [0118] 在某些实施例中,  $L$ 为任选地被一个或多个 $R^f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基。
- [0119] 在某些实施例中,  $L$ 为任选地被一个或多个 $R^f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基, 其中 $R^f$ 中的每一个独立地选自下组: 氢、卤素、羟基、甲基和乙基。

[0120] 在一些实施例中,L为-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-或-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-。



[0127] 在一些实施例中,R<sup>g</sup>选自下组:氢、烷基和杂烷基,其中烷基和杂烷基中的每一个任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代。




R<sup>g</sup>为氢或C<sub>1-6</sub>烷基。在某些实施例中,R<sup>g</sup>为氢、甲基或乙基。


[0129] 在一些实施例中,R<sup>4</sup>为氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基或芳基,其中烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基和芳基中的每一个任选地被氰基、卤素、羟基、氨基或烷基取代。

[0130] 在某些实施例中,R<sup>4</sup>为氢,或任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的烷基或芳基。

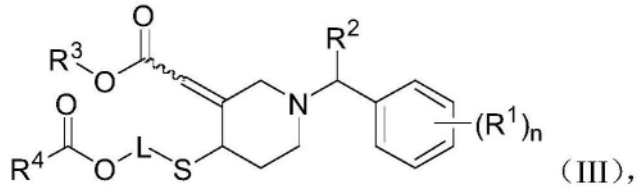
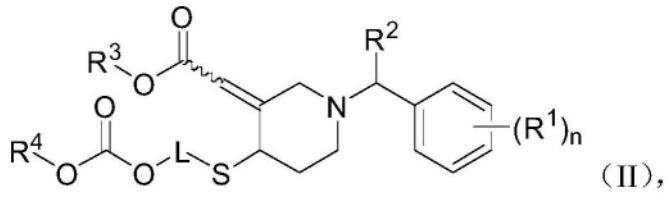
[0131] 在某些实施例中,R<sup>4</sup>为氢,任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的C<sub>1-6</sub>烷基,任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的C<sub>6-12</sub>芳基。

[0132] 在某些实施例中,R<sup>4</sup>为氢、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)(NH<sub>2</sub>)或苯基。

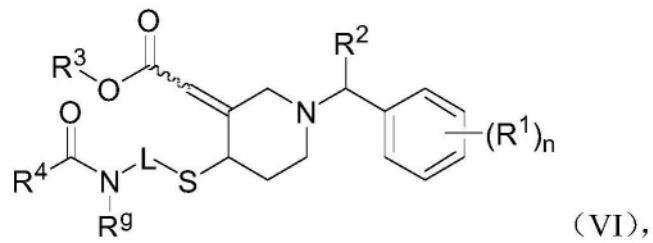
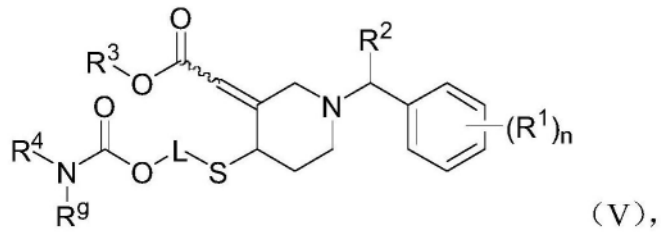
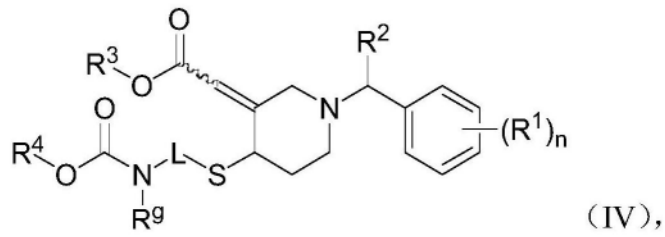
[0133] 在一些实施例中,  为呈E构型的双键。

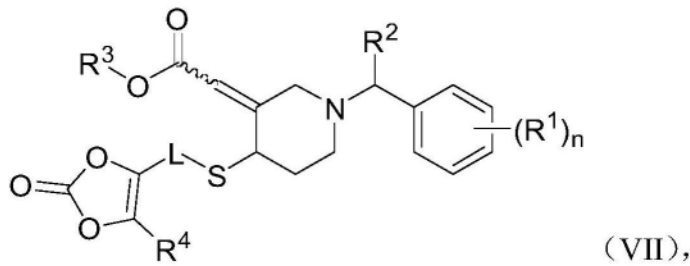
[0134] 在一些实施例中,  为呈Z构型的双键。

[0135] 在另一个方面,本公开提供一种具有选自下组的式的化合物:

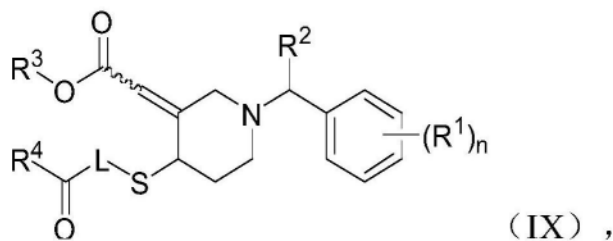
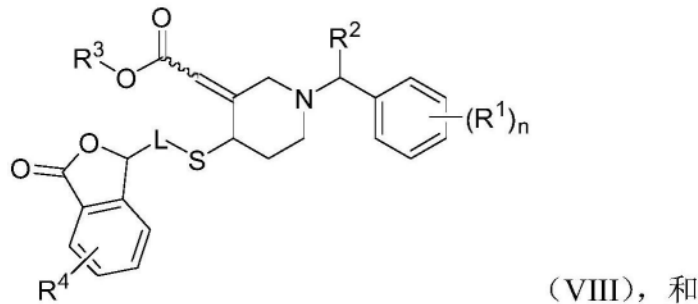


[0136]





[0137]



[0138] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、L和n如上文所定义。

[0139] 在一些实施例中, $R^1$ 为卤素。在某些实施例中, $R^1$ 为氟、氯或溴。

[0140] 在一些实施例中,n为1、2或3。在某些实施例中,n为1或2。在某些实施例中,n为1。

[0141] 在一些实施例中, $R^2$ 为 $-C(O)R^b$ ,其中 $R^b$ 为氢、羟基、烷基、饱和的环烷基或 $-OR^e$ 。在某些实施例中, $R^2$ 为 $-C(O)R^b$ ,其中 $R^b$ 为饱和的环烷基或 $-OR^e$ ,并且 $R^e$ 为烷基。在某些实施例中, $R^2$ 为 $-C(O)R^b$ ,其中 $R^b$ 为饱和的 $C_{3-6}$ 环烷基或 $-OR^e$ ,并且 $R^e$ 为 $C_{1-6}$ 烷基。在某些实施例中, $R^2$ 为 $-C(O)R^b$ ,其中 $R^b$ 为环丙基或 $-OR^e$ ,并且 $R^e$ 为甲基、乙基、正丙基或异丙基。在某些实施例中, $R^2$ 为 $-C(O)$ -环丙基或 $-C(O)OCH_3$ 。

[0142] 在一些实施例中, $R^3$ 为氢。

[0143] 在一些实施例中, $R^3$ 为烷基。在某些实施例中, $R^3$ 为 $C_{1-6}$ 烷基。在某些实施例中, $R^3$ 为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

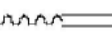
[0144] 在一些实施例中,L为直键。

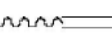
[0145] 在一些实施例中,L为任选地被一个或多个 $R^f$ 取代的烷基,所述 $R^f$ 独立地选自氢、卤素、羟基、甲基和乙基。在某些实施例中,L为任选地被一个或多个 $R^f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基,所述 $R^f$ 独立地选自氢、卤素、羟基、甲基和乙基。在某些实施例中,L为 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或 $-C(CH_3)_2-$ 。

[0146] 在一些实施例中, $R^4$ 为氢或任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的烷基。在某些实施例中, $R^4$ 为氢或任选地被卤素、羟基、氰基或氨基取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在某些实施例中, $R^4$ 为氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 或 $-CH(CH_3)(NH_2)$ 。

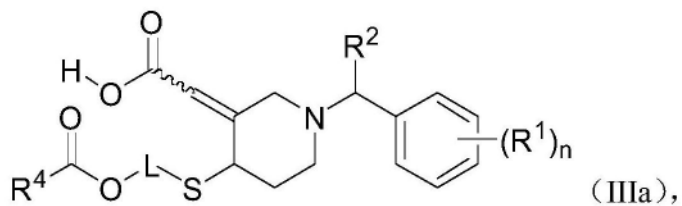
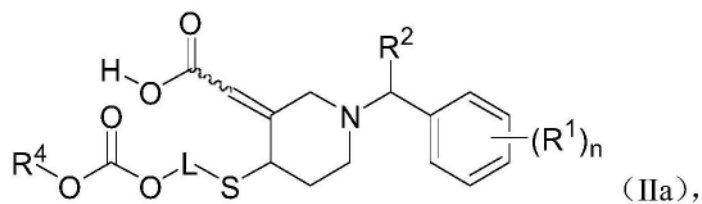
[0147] 在一些实施例中, $R^5$ 为氢或烷基。在某些实施例中, $R^5$ 为氢或 $C_{1-6}$ 烷基。在某些实施

例中,  $R^8$  为氢、甲基或乙基。在某些实施例中,  $R^8$  为氢。

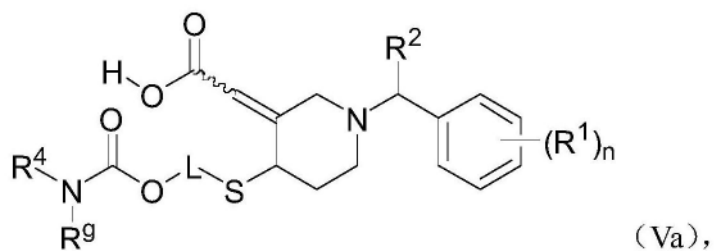
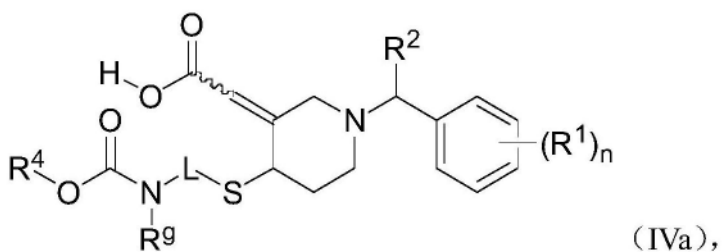
[0148] 在一些实施例中,  为呈E构型的双键。

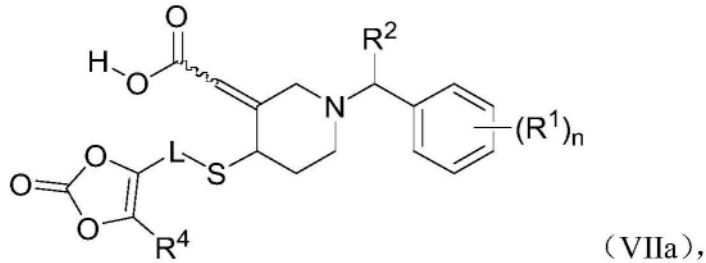
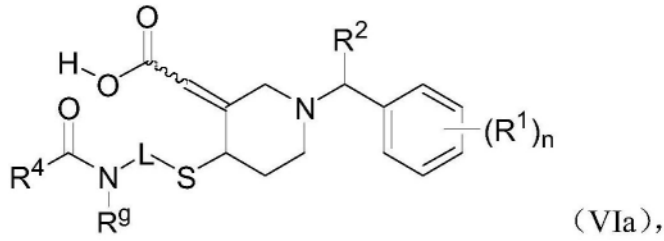
[0149] 在一些实施例中,  为呈Z构型的双键。

[0150] 在另一个方面, 本公开提供一种具有选自下组的式的化合物:

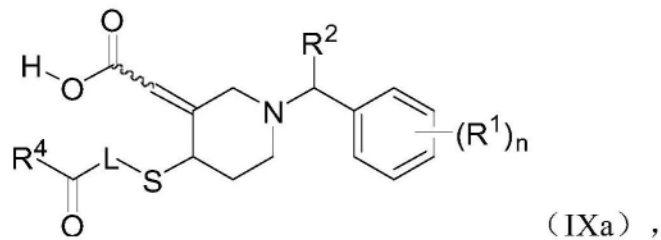
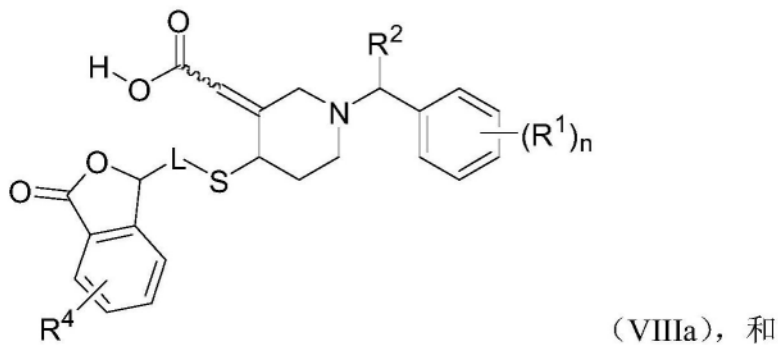


[0151]





[0152]

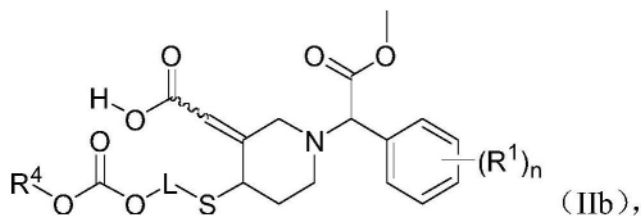


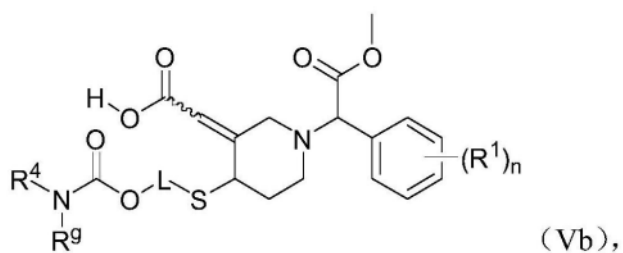
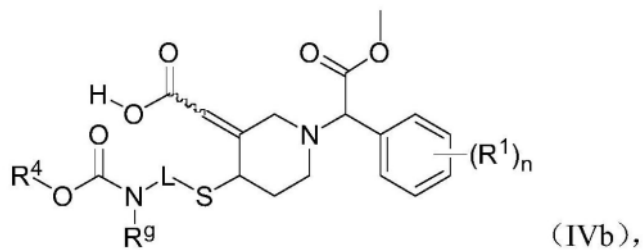
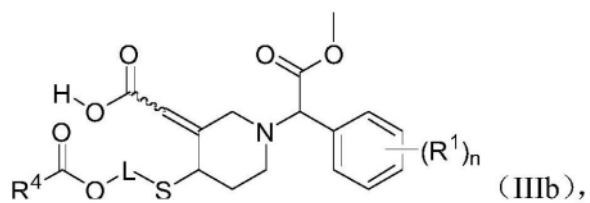
[0153] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^g$ 、L和n如上文所定义。在一些实施例中, 为呈E构型的双键。

[0154] 在一些实施例中, 为呈Z构型的双键。

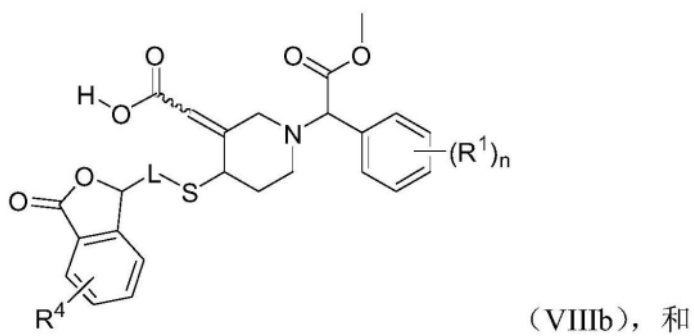
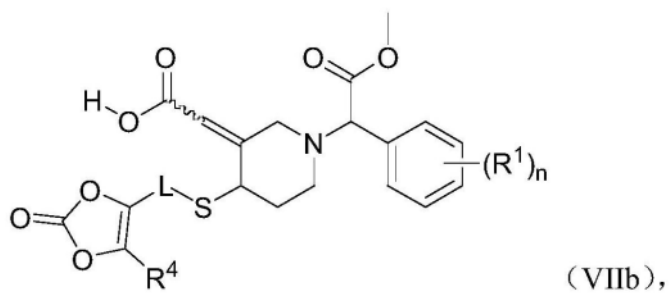
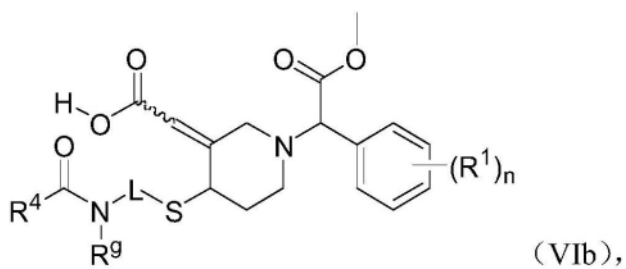
[0155] 在另一个方面,本公开提供一种具有选自下组的式的化合物:

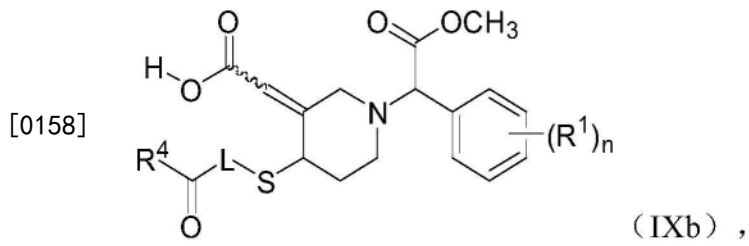
[0156]

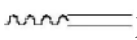


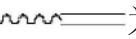


[0157]

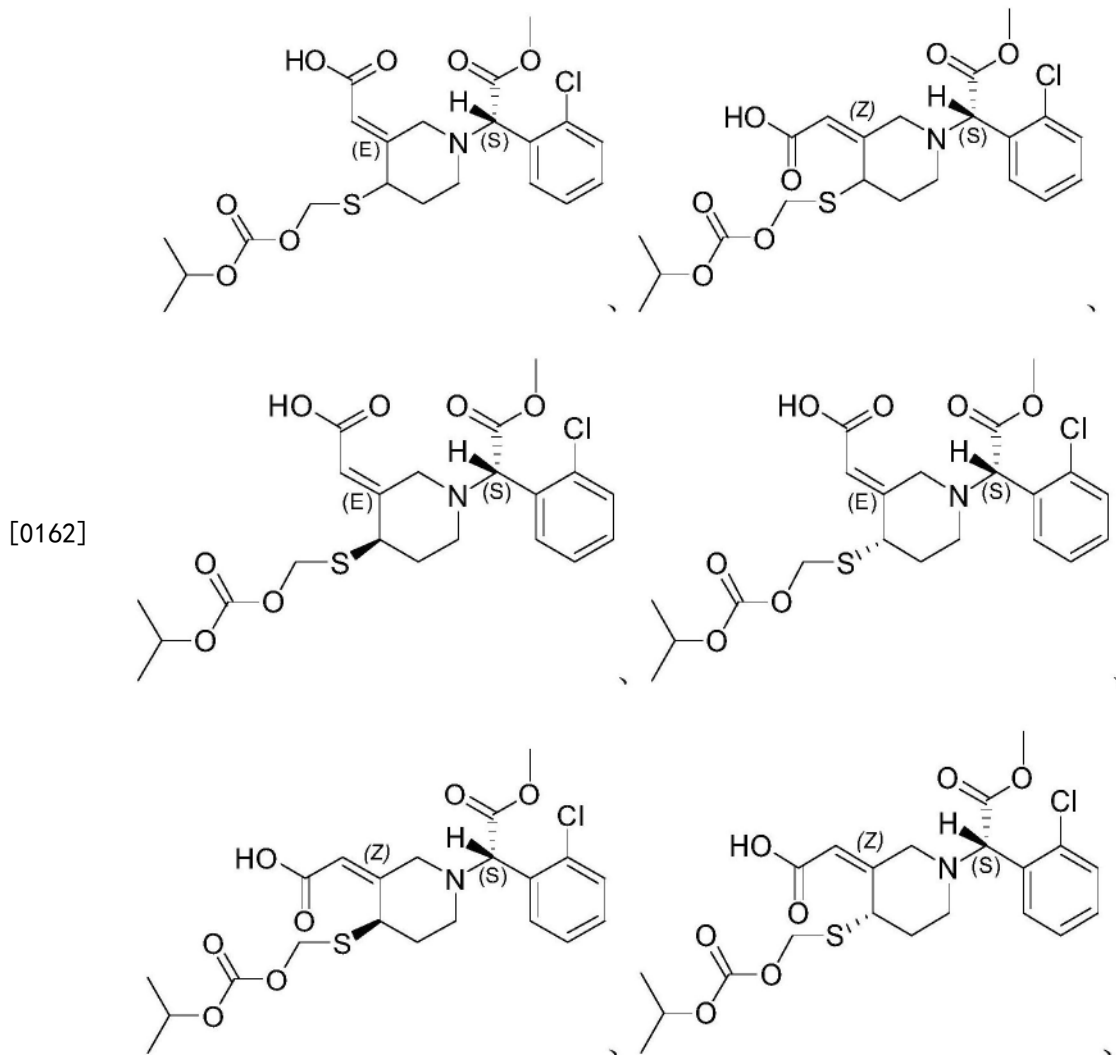




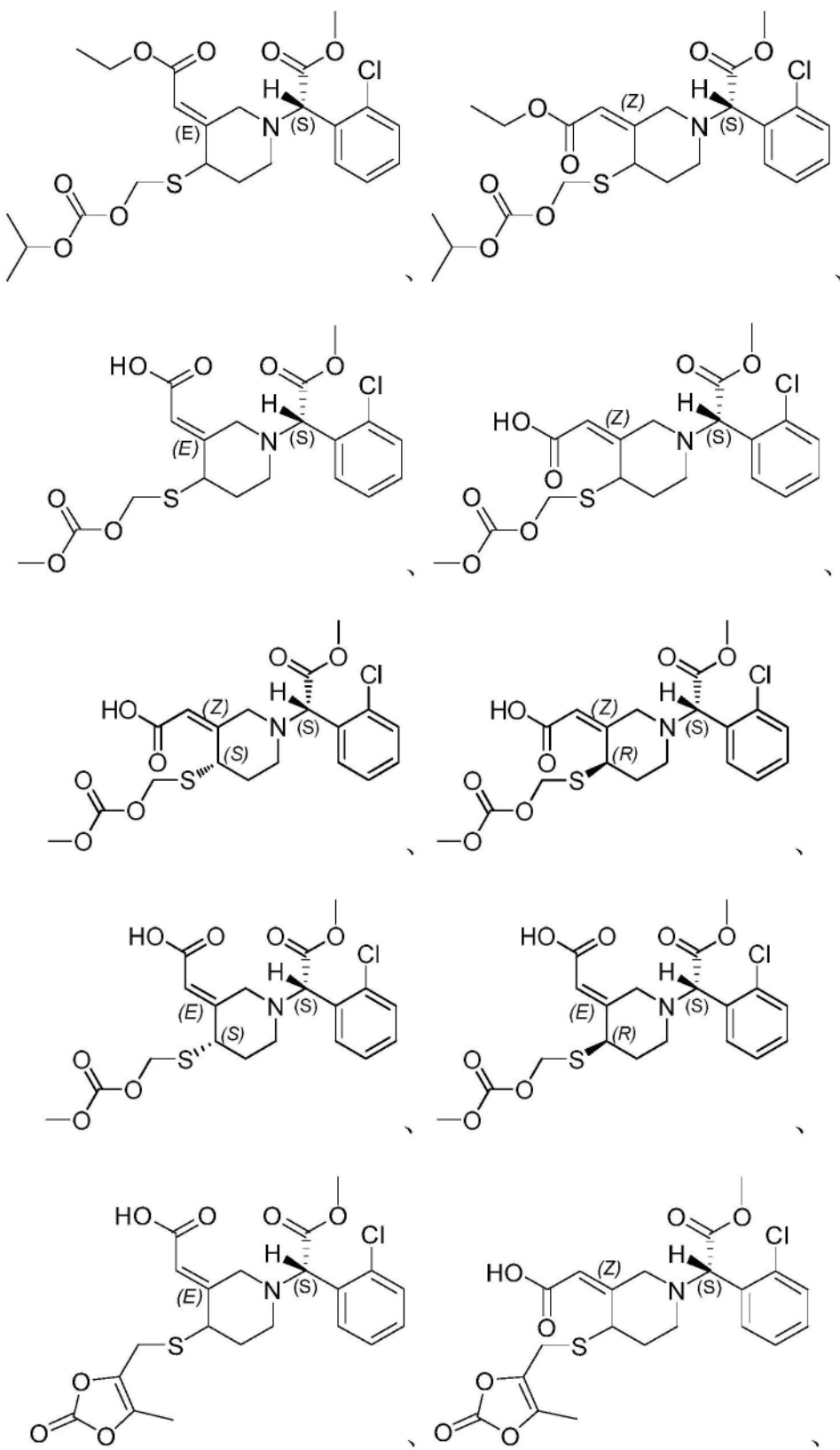
[0159] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、L和n如上文所定义。在一些实施例中,  为呈E构型的双键。

[0160] 在一些实施例中,  为呈Z构型的双键。

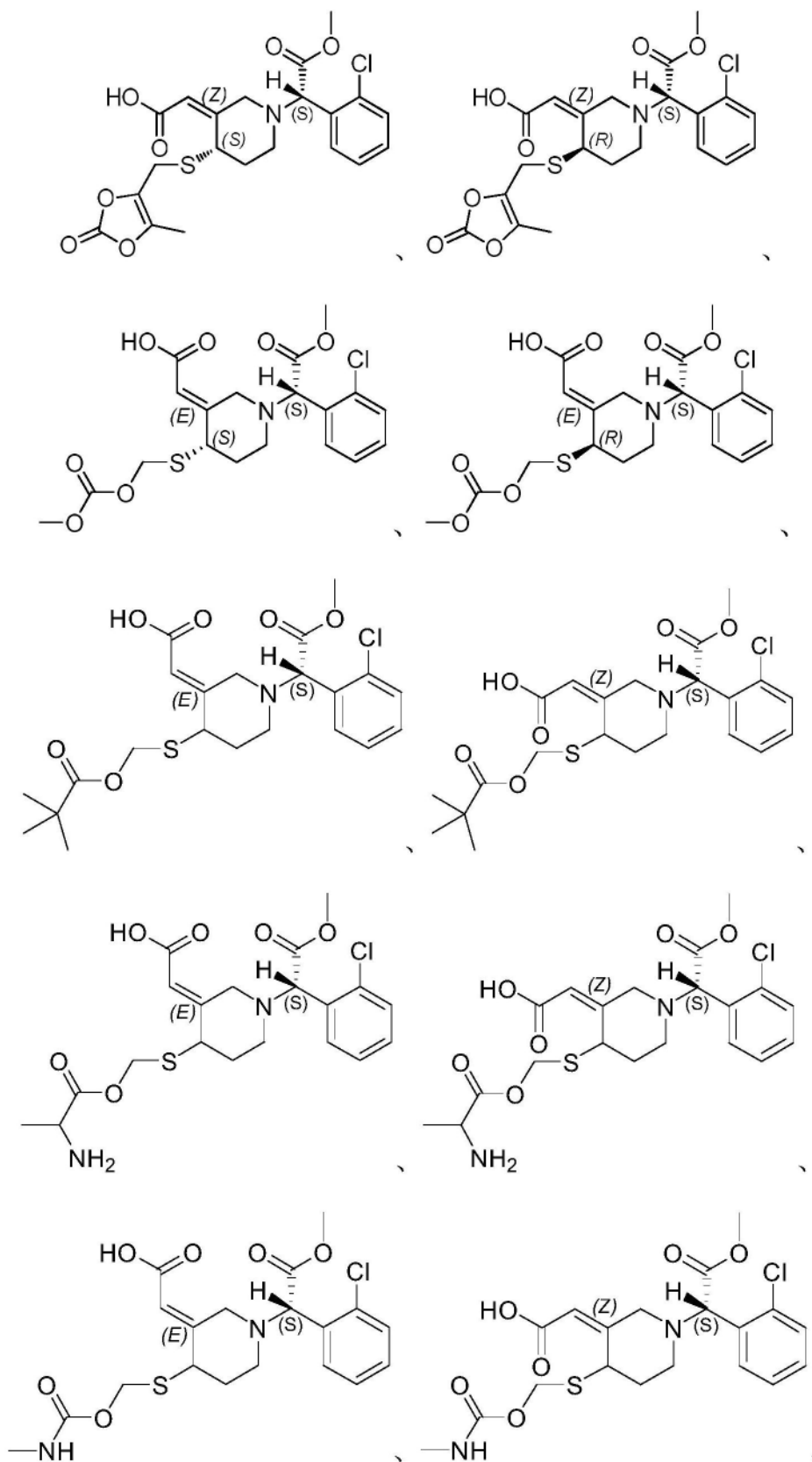
[0161] 在另一个方面,本公开提供一种具有选自下组的式的化合物:



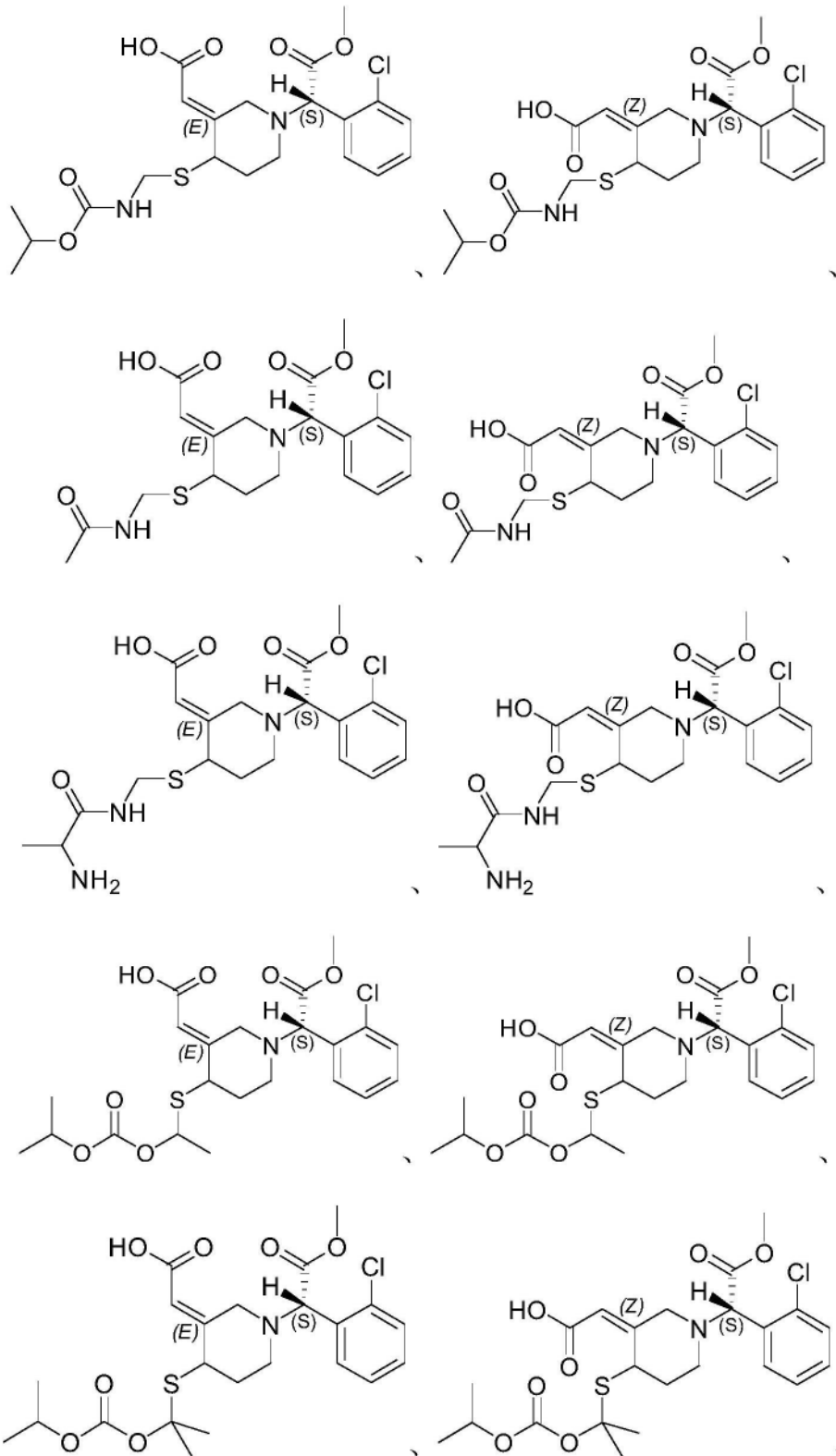
[0163]

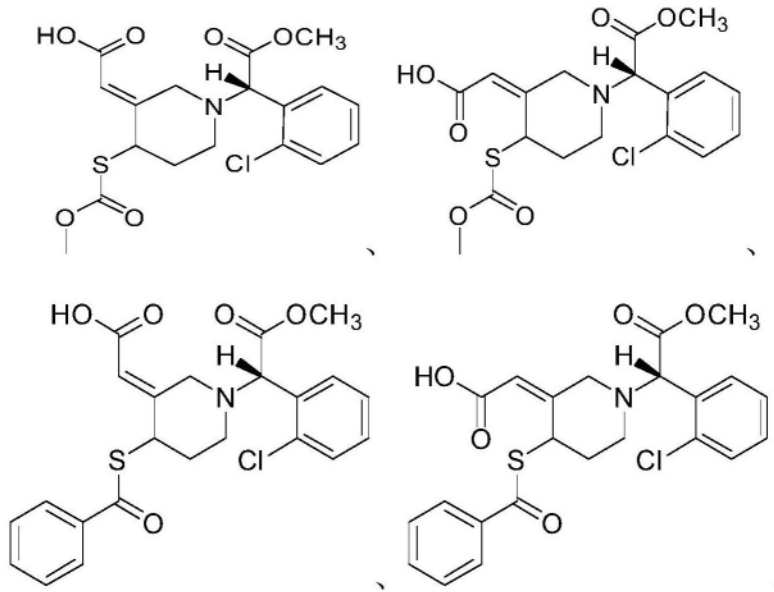


[0164]

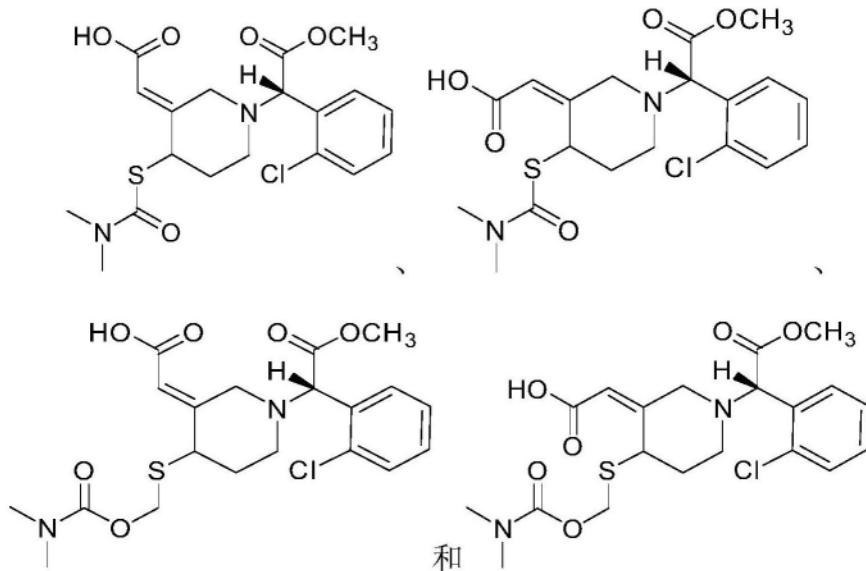


[0165]





[0166]



[0167] 或其药学上可接受的盐。

[0168] 本文所提供的化合物参考通用化学式和具体化合物来进行描述。此外,本公开化合物可以许多不同形式或衍生物存在,其全部在本公开的范围。这些包括例如互变异构体、立体异构体、外消旋混合物、区位异构体、盐、溶剂化形式、非晶形式、不同晶体形式或多晶型物。

[0169] 取决于取代基选择,本公开化合物可包含一个或多个不对称中心,并且因此可以各种立体异构形式,例如对映异构体和/或非对映异构体存在。举例来说,本文所提供的化合物可具有不对称碳中心,并且因此本文所提供的化合物可在碳不对称中心处具有(R)或(S)立体构型。因此,本公开的化合物可呈个别对映异构体、非对映异构体或几何异构体形式,或可呈立体异构体的混合物形式。

[0170] 如本文所用,术语“对映异构体”是指化合物的为彼此的不可重叠的镜像的两种立体异构体。术语“非对映异构体”是指不是彼此的镜像的一对光学异构体。非对映异构体具有不同物理特性,例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。

[0171] 当特定对映异构体为优选的时,在一些实施例中其可提供为基本上不含相对对映异构体,并且还可被称作“光学富集”。如本文所用,“光学富集”意指化合物由显著较大比例的一种对映异构体构成。在某些实施例中,化合物由至少约90重量%的优选的对映异构体构成。在其它实施例中,化合物由至少约95重量%、98重量%或99重量%优选的对映异构体构成。优选的对映异构体可以通过本领域的技术人员已知的任何方法,例如通过色谱或结晶、通过使用立体化学均一的起始物质进行合成或通过立体选择性合成从外消旋混合物中分离出来。任选地,衍生化可在分离立体异构体之前进行。立体异构体的混合物的分离可在合成本文所提供的化合物期间在中间步骤进行或其可对最终外消旋产物进行。绝对立体化学可以通过结晶产物或结晶中间物的X射线晶体学来测定,必要时所述结晶产物或结晶中间物用含有已知构型的立体中心的试剂衍生化。替代地,绝对立体化学可以通过振动圆二色性(VCD)光谱分析来测定。参见例如, Jacques等人,《对映异构体、外消旋体以及拆分(Enantiomers, Racemates and Resolutions)》(威立国际科学(Wiley Interscience), 纽约, 1981); Wilen, S.H.等人,《四面体(Tetrahedron)》33:2725(1977); Eliel, E.L.《碳化合物的立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds)》(麦格劳-希尔(McGraw-Hill), NY, 1962); Wilen, S.H.《拆分剂和光学拆分的表格(Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions)》第268页(E.L. Eliel编, 美国诺特丹大学出版社(Univ. of Notre Dame Press), 诺特丹(Notre Dame), 印第安纳州(IN) 1972)。

[0172] 在一些实施例中,提供非对映异构体的混合物,例如富集有51%或更多的非对映异构体中的一种的非对映异构体的混合物,包括例如非对映异构体中的一种为60%或更多、70%或更多、80%或更多或90%或更多。

[0173] 在一些实施例中,除非另外指明,否则本文所提供的化合物可具有以Z或E异构体形式存在的一个或多个双键。另外,本公开还涵盖呈基本上不含其它异构体的个别异构体形式,并且替代地,呈多种异构体的混合物(例如,对映异构体的外消旋混合物)形式的化合物。

[0174] 本公开化合物还可以不同互变异构形式存在,并且所有此类形式涵盖在本公开的范围之内。术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可经由低能垒相互转化的不同能量的结构异构体。举例来说,质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移进行的相互转化,如酮-烯醇、酰胺-亚胺酸、内酰胺-内酰亚胺、亚胺-烯胺异构化和环状形式,其中质子可占据杂环系统的两个或更多个位置(例如1H-咪唑和3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑和4H-1,2,4-三唑、1H-异吡啶和2H-异吡啶以及1H-吡啶和2H-吡啶)。价互变异构体包括通过一些成键电子的重排而进行的相互转化。互变异构体可处于平衡状态或通过适当取代而空间锁定成一种形态。除非另外规定,否则通过名称或结构识别为一种特定互变异构形式的本公开化合物意图包括其它互变异构形式。

[0175] 本公开还意图包括化合物中的原子的所有同位素。原子的同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的原子。举例来说,除非另外规定,否则本公开化合物中的氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴或碘还意指包括其同位素,如(但不限于) $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{14}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{16}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{32}\text{S}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{17}\text{F}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{35}\text{Cl}$ 、 $^{37}\text{Cl}$ 、 $^{79}\text{Br}$ 、 $^{81}\text{Br}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{127}\text{I}$ 和 $^{131}\text{I}$ 。在一些实施例中,氢包含氘、氚和氙。在一些实施例中,碳包括 $^{12}\text{C}$ 和 $^{13}\text{C}$ 。同位素富集的式(I)化合物可在无过度实验的情况下通过本领域的技术人员熟知的常规技术或通过本文中的

方案和实例中所述的方法类似的方法,使用适当的同位素富集的试剂和/或中间物来制备。

[0176] 本公开化合物可被配制成药学上可接受的盐或呈药学上可接受的盐形式。除非相反地规定,否则本文所提供的化合物包括此类化合物的药学上可接受的盐。

[0177] 如本文所用,术语“药学上可接受的”指明所述物质或组合物在化学和/或毒理学上与构成配制物的其它成分和/或用其治疗的个体相容。

[0178] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“药学上可接受的盐”包括保留指定化合物的游离酸和碱的生物有效性并且在生物学上或其它方面并非不合需要的盐。所被考虑的药学上可接受的盐形式包括(但不限于)单盐、双盐、三盐、四盐等。药学上可接受的盐在其所施用的量和浓度下为无毒的。此类盐的制备可以通过改变化合物的物理特征而不妨碍其发挥其生理作用来促进药理学使用。物理特性中的有用改变包括降低熔点以促进经粘膜施药和增加溶解度以促进施用更高浓度的药物。

[0179] 药学上可接受的盐包括酸加成盐,如含有以下的那些:硫酸盐、氯化物、盐酸盐、富马酸盐、马来酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐和奎尼酸盐(quininate)。药学上可接受的盐可以由如以下的酸获得:盐酸、马来酸、硫酸、磷酸、氨基磺酸、乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、富马酸和奎尼酸(quinic acid)。

[0180] 当存在酸性官能团(如羧酸或苯酚)时,药学上可接受的盐还包括碱加成盐,如含有以下的那些:苯乍生(benzathine)、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙醇胺、叔丁胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因、铝、钙、锂、镁、钾、钠、铵、烷基胺和锌。例如参见,《雷明顿氏药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,第19版,马克出版公司(Mack Publishing Co.),宾夕法尼亚州伊斯顿(Easton,PA),第2卷,第1457页,1995;Stahl和Wermuth的“药用盐手册:特性、选择和使用(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)”,威立-VCH(Wiley-VCH),德国魏因海姆(Weinheim, Germany),2002。此类盐可以使用适当对应碱制备。

[0181] 药学上可接受的盐可以通过标准技术制备。举例来说,化合物的游离碱形式可以溶解于适合溶剂(如含有适当酸的水溶液或水-醇溶液)中,并且随后通过蒸发溶液来加以分离。因此,如果特定化合物为碱,那么期望的药学上可接受的盐可以通过本领域中可用的任何适合方法制备,例如,用无机酸,如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等处理游离碱,或用有机酸,如乙酸、马来酸、琥珀酸、苦杏仁酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖基酸(如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 $\alpha$ -羟基酸(如柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(如天冬氨酸或谷氨酸)、芳香族酸(如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(如对甲苯磺酸或乙磺酸)等处理游离碱。

[0182] 类似地,如果特定化合物为酸,那么期望的药学上可接受的盐可以通过任何适合方法制备,例如,用无机碱或有机碱,如胺(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等处理游离酸。适合盐的说明性实例包括衍生自氨基酸(如L-甘氨酸、L-赖氨酸和L-精氨酸)、氨、伯胺、仲胺和叔胺以及环胺,如羟乙基吡咯烷、哌啶、吗啉或哌嗪的有机盐;和衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0183] 还应理解,本公开化合物可以非溶剂化形式、溶剂化形式(例如水合形式)和固体

形式(例如晶体或多晶形式)存在,并且本公开意图涵盖所有此类形式。

[0184] 如本文所用,术语“溶剂化物”或“溶剂化形式”是指含有化学计量或非化学计量量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物具有以结晶固体状态截留固定摩尔比的溶剂分子,由此形成溶剂化物的倾向。如果溶剂为水,那么所形成的溶剂化物为水合物;并且如果溶剂为醇,那么所形成的溶剂化物为醇化物。水合物由一个或多个水分子与一种物质分子的组合形成,其中水保持其作为 $H_2O$ 的分子状态。形成溶剂化物的溶剂的实例包括(但不限于)水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。

[0185] 如本文所用,术语“晶体形式”、“结晶形式”、“多晶形式”和“多晶型物”可互换使用,并且意指化合物(或其盐或溶剂化物)可以以不同的晶体堆积排列方式结晶的晶体结构,所有这些晶体结构具有相同的元素组成。不同的晶体形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学特性、稳定性和溶解性。再结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其它因素可以使一种晶体形式占主导地位。化合物的结晶多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。

[0186] 本公开还意图包括化合物中的原子的所有同位素。原子的同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的原子。举例来说,除非另外规定,否则本公开化合物中的氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴或碘还意指包括其同位素,如(但不限于) $^1H$ 、 $^2H$ 、 $^3H$ 、 $^{11}C$ 、 $^{12}C$ 、 $^{13}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{14}N$ 、 $^{15}N$ 、 $^{16}O$ 、 $^{17}O$ 、 $^{18}O$ 、 $^{31}P$ 、 $^{32}P$ 、 $^{32}S$ 、 $^{33}S$ 、 $^{34}S$ 、 $^{36}S$ 、 $^{17}F$ 、 $^{18}F$ 、 $^{19}F$ 、 $^{35}Cl$ 、 $^{37}Cl$ 、 $^{79}Br$ 、 $^{81}Br$ 、 $^{124}I$ 、 $^{127}I$ 和 $^{131}I$ 。在一些实施例中,氢包含氘、氚和氙。在一些实施例中,碳包括 $^{12}C$ 和 $^{13}C$ 。

#### [0187] 化合物的合成

[0188] 在实例中的合成方案中说明本文所提供的化合物(包括其药学上可接受的盐)的合成。本文所提供的化合物可使用任何已知的有机合成技术制备并可根据多种可能的合成途径中的任一种合成,并且因此,这些方案只是说明性的并且不打算限制可用于制备本文所提供的化合物的其它可能的方法。此外,所述方案中的步骤是为了更好地说明并且可在适当时改变。出于研究和可能提交给管理机构的目的来合成实例中的化合物的实施例。

[0189] 用于制备本公开化合物的反应可在适合溶剂中进行,所述溶剂可由有机合成领域的技术人员容易地选择。适合的溶剂可在反应进行的温度下,例如在溶剂的冻结温度至溶剂的沸腾温度范围内的温度下基本上不与起始物质(反应物)、中间物或产物反应。指定反应可在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于特定反应步骤,用于特定反应步骤的适合溶剂可以由本领域的技术人员进行选择。

[0190] 本公开化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。对于保护和脱保护的需求,和适当保护基的选择可由本领域的技术人员容易地确定。保护基的化学性质可见于例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3版,威立父子公司(Wiley&Sons, Inc.),纽约(1999);P.Kocienski,《保护基(Protecting Groups)》,格奥尔格蒂梅出版社(Georg Thieme Verlag),2003;和Peter G.M.Wuts,《格林氏有机合成中的保护基(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis)》,第5版,威立(Wiley),2014,所述所有文献以全文引用的方式并入本文中。

[0191] 可以根据本领域中已知的任何适合方法监测反应。例如,可通过光谱手段,如核磁共振光谱(例如 $^1H$ 或 $^{13}C$ )、红外光谱(IR)、分光光度法(例如UV-可见光)、质谱,或通过色谱法,如高效液相色谱(HPLC)、液相色谱-质谱(LCMS)或薄层色谱(TLC)来监测产物形成。本领域

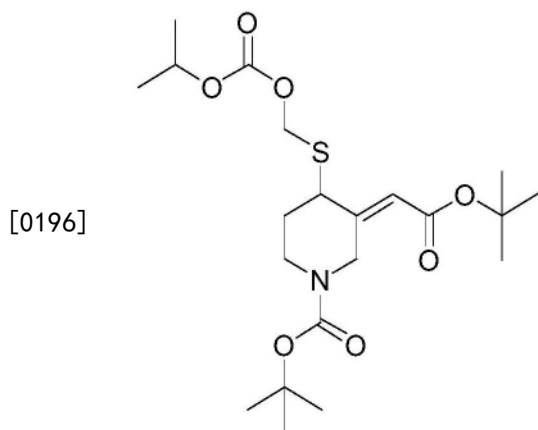
域的技术人员可通过多种方法,包括高效液相色谱(HPLC) (“制备型LC-MS纯化:改良的化合物特异性方法优化(Preparative LC-MS Purification:Improved Compound Specific Method Optimization)”,Karl F.Blom,Brian Glass,Richard Sparks,Andrew P.Combs,《组合化学杂志(J.Combi.Chem.)》,2004,6(6),874-883,其以全文引用的方式并入本文中)和正相二氧化硅色谱来纯化化合物。

[0192] 本公开的已知起始物质可通过使用或根据本领域中的已知方法合成,或可从商业供应商购买。除非另外指出,否则在无进一步纯化的情况下使用分析级溶剂和市售试剂。

[0193] 除非另外规定,否则本公开的反应均在氮气或氩气的正压下或在无水溶剂中用干燥的管进行,并且反应烧瓶通常装配有橡胶隔片以用于经由注射器引入受质和试剂。玻璃器皿被烘干和/或热干燥。

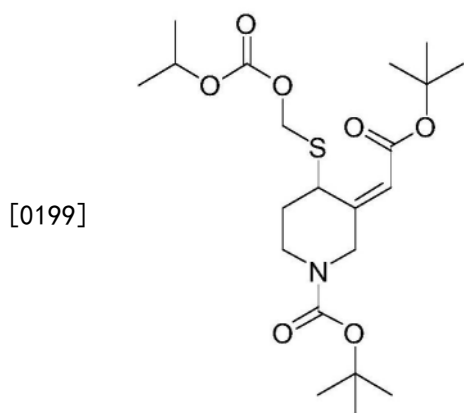
[0194] 出于说明性目的,以下实例部分显示用于制备本公开化合物的合成途径以及关键中间物。本领域的技术人员应了解,可以使用其它合成途径来合成本发明化合物。尽管描绘特定起始物质和试剂,但可容易地取代其它起始物质和试剂以提供多种衍生物和/或反应条件。另外,通过下文所述的方法制备的许多化合物可以根据本公开,使用本领域的技术人员熟知的常规化学反应来进行进一步调整。

[0195] 在一方面,本公开提供具有下式的化合物:



[0197] 在一些实施例中,上述化合物可用作制备本公开的化合物的中间体。

[0198] 在另一方面,本公开提供具有下式的化合物:



[0200] 在一些实施例中,上述化合物可用作制备本公开的化合物的中间体。

[0201] 化合物的用途

[0202] 在一方面,本公开提供能够抑制血小板凝集的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。因此,本公开化合物或其药学上可接受的盐适用作医学药物,并且尤其适用作各种血栓性疾病的治疗剂或预防剂。

[0203] 如本文所用,术语“疗法”意图具有其普通含义,即处置疾病,以便完全或部分地缓解其症状中的一种、一些或全部,或纠正或抵消基本病理,从而实现有益或所需临床结果。出于本公开的目的,有益的或所需的临床结果包括(但不限于):症状的缓解、疾病程度的减轻、疾病状态的稳定(即,未恶化)、疾病进展的延缓或减慢、疾病病况的改善或缓和以及缓解(部分缓解抑或完全缓解),无论是可检测的抑或不可检测的。“疗法”还可以意指与未接受疗法的情况下的预期存活期相比,存活期延长。需要疗法的情况包括已患有病况或病症的情况以及易于患上病况或病症的情况或为了预防病况或病症的情况。除非有相反的特定指示,否则术语“疗法”还涵盖预防。术语“治疗的(therapeutic)”和“治疗地(therapeutically)”应按对应方式加以解释。

[0204] 术语“治疗”与“疗法”同义使用。类似地,术语“治疗”可以被视为“施用疗法”,其中“疗法”如本文所定义。

[0205] 如本文所用,术语“预防”意图具有其通常含义,并且包括用于预防疾病发展的一级预防以及当疾病已经发展时暂时地或永久地保护患者以防疾病加剧或恶化或罹患疾病相关新症状的二级预防。

[0206] 在一些实施例中,本公开化合物可在施用之后转化为活性硫醇代谢物。在一些实施例中,本公开化合物可在经口服施用之后转化为活性硫醇代谢物。在一些实施例中,本公开化合物可在静脉内注射之后转化为活性硫醇代谢物。

[0207] 对于活性硫醇代谢物的前药,需要前药保持稳定(对环境具有抗性),同时在目标组织中以高转化率转化为活性硫醇代谢物。此外,需要前药具有快速起效时间并且因此具有低负荷剂量和低副作用,在水溶液中具有高溶解度从而允许配制成用于急救和手术的注射液。

[0208] 在一些实施例中,本文所提供的化合物可经由水解酶进行水解过程以形成活性硫醇代谢物。由于水解酶在肠道、肝脏和血浆中有较高体内活性和广泛分布,因此本文所提供的化合物可在体内以较高的转化率和较小的患者间差异性转化为活性硫醇代谢物,从而提供抗血小板作用的快速起效而不需要使用高负荷剂量。此外,由于本文所提供的化合物的代谢由水解酶而非CYP酶介导,因此这些化合物的使用不受与其它CYP靶向药物的潜在相互作用的限制。

[0209] 在一些实施例中,本文所提供的化合物在相同剂量下显示出比氯吡格雷更快的抗血小板作用的起效时间。在一些实施例中,本文所提供的化合物在比氯吡格雷低的剂量下显示出少于氯吡格雷的抗血小板作用的起效时间。在一些实施例中,在剂量为氯吡格雷剂量的1/2时,本文所提供的化合物显示出少于氯吡格雷的抗血小板作用的起效时间。在一些实施例中,在剂量为氯吡格雷剂量的1/3时,本文所提供的化合物显示出少于氯吡格雷的抗血小板作用的起效时间。在一些实施例中,在剂量为氯吡格雷剂量的1/4时,本文所提供的化合物显示出少于氯吡格雷的抗血小板作用的起效时间。在一些实施例中,在剂量为氯吡格雷剂量的1/5时,本文所提供的化合物显示出少于氯吡格雷的抗血小板作用的起效时间。

[0210] 在一些实施例中,在剂量为氯吡格雷剂量的1/5时,本文所提供的化合物显示出少

于120分钟、少于110分钟、少于100分钟、少于90分钟、少于80分钟、少于70分钟、少于60分钟、少于50分钟、少于40分钟或甚至少于30分钟的抗血小板作用的起效时间。

[0211] 在一些实施例中,如在磷酸盐缓冲液中所测量,与氯吡格雷相比,本文所提供的化合物显示出改进的水溶解度。在一些实施例中,如在缓冲水溶液中所测量,本文所提供的化合物显示出大于0.2mg/ml、大于0.3mg/ml、大于0.4mg/ml、大于0.5mg/ml、大于0.6mg/ml、大于0.7mg/ml、大于0.8mg/ml、大于0.9mg/ml、大于1mg/ml或甚至更大的水溶解度。

[0212] 本文所提供的化合物的改进的溶解度为扩大所述化合物在抑制血小板凝集方面的使用提供了机会。在一些实施例中,本文所提供的化合物可被配制用于急救和手术的注射施药。在一些实施例中,本文所提供的化合物可被配制用于经口服施用以长期抑制血小板凝集。

[0213] 在另一个方面,本公开提供本公开化合物或其药学上可接受的盐用于治疗血管疾病的用途。

[0214] 在另一个方面,本公开提供本公开化合物或其药学上可接受的盐或本公开药物组合物在制造用于治疗血管疾病的药剂中的用途。

[0215] 药物组合物

[0216] 出于施用目的,在一些实施例中,本文所提供的化合物以原始化学物质形式施用或被配制成药物组合物。

[0217] 因此,在另一个方面,提供包含一种或多种本公开化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0218] 在一些实施例中,本公开的药物组合物包含选自式(I)至(VII)中的任一个的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,本公开的药物组合物包含选自式(I)至(VII)中的任一个的第一化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种相同式的另外的化合物,但所述第一化合物和另外的化合物不是相同分子。

[0219] 如本文所用,术语“药物组合物”是指含有呈适于向个体施用的形式的本公开的分子或化合物的配制物。

[0220] 在一些实施例中,本公开的药物组合物包含治疗有效量的一种或多种式(I)至(VII)化合物或其药学上可接受的盐。

[0221] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指治疗、改善或预防鉴别出的疾病或病况或显示出可检测的治疗或抑制作用的分子、化合物或包含所述分子或化合物的组合物的量。所述有效可以通过本领域中已知的任何分析方法检测。针对个体的精确有效量将取决于个体的体重、身材和健康状况;病况的性质和程度;施药速率;所选择用于施用的治疗剂或治疗剂组合;以及处方医师的判断。针对指定情况的治疗有效量可以通过在临床医师的技能和判断内的常规实验来测定。

[0222] 在另一方面,提供包含一种或多种本公开的分子或化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0223] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”是指适用于制备通常安全无毒并且在生物学上和其它方面均合乎需要的药物组合物的赋形剂,并且包括对于兽用以及对于人药物使用可接受的赋形剂。如本文所用,“药学上可接受的赋形剂”包括一种和多于一种此类赋形剂。术语“药学上可接受的赋形剂”还涵盖“药学上可接受的载体”和“药学上可接受的

稀释剂”。

[0224] 所使用的特定赋形剂将取决于准备施用本公开化合物的手段和目的。溶剂一般基于待向哺乳动物(包括人)施用的由本领域的技术人员公认为安全的溶剂来选择。一般来说,安全的溶剂为无毒水性溶剂,如水和可溶于或可混溶于水中的其它无毒溶剂。适合的水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG 400、PEG 300)等和其混合物。

[0225] 在一些实施例中,适合的赋形剂可以包括缓冲剂,如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(如十八烷基二甲基苯甲基氯化铵;氯化六甲二铵(hexamethonium chloride);苯扎氯铵(benzalkonium chloride);苄索氯铵(benzethonium chloride);苯酚、丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷酯,如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(小于约10个残基)多肽;蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、双糖和其它碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖、糊精或经取代的糊精;螯合剂,如EDTA;糖,如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,如钠;金属络合物(如Zn-蛋白质络合物);和/或非离子表面活性剂,如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

[0226] 在一些实施例中,适合的赋形剂可以包括一种或多种稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助滑剂、处理助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂和其它已知添加剂以提供药物(即本公开化合物或其药物组合物)的最佳呈现或帮助制造药用产品(即药剂)。活性药学成分还可包覆在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中,例如分别在胶状药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米粒子和纳米胶囊)中或粗乳液中的羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊。此类技术公开于《雷明顿氏药物科学》第16版,Osol, A. 编(1980)中。“脂质体”为包含各种类型的脂质、磷脂和/或表面活性剂的小囊泡,其适用于将药物(如本文中所公开的化合物和任选的化疗剂)递送到哺乳动物(包括人)。脂质体的组分通常排列成双层形式,类似于生物膜的脂质排列。

[0227] 本文所提供的药物组合物可以呈允许将组合物向个体(包括但不限于人)施用并且配制成与预期施用途径相容的任何形式。

[0228] 针对本文所提供的药物组合物考虑多种途径,并且因此本文所提供的药物组合物可以取决于预期施药途径以散装或单位剂型供应。例如,对于口服、经颊和舌下施用,粉剂、悬浮液、颗粒、锭剂、丸剂、胶囊、软胶囊和囊片作为固体剂型为可接受的,并且乳液、糖浆、酏剂、悬浮液和溶液作为液体剂型为可接受的。对于注射施用,乳液和悬浮液作为液体剂型为可接受的,适于用合适溶液复原的粉剂作为固体剂型为可接受的。对于吸入施用,溶液、喷雾剂、干粉和气溶胶可为可接受的剂型。对于局部(包括经颊和舌下)或经皮施用,粉剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液和贴片可为可接受的剂型。对于阴道施用,阴道栓剂、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫剂和喷雾剂可为可接受的剂型。

[0229] 组合物的单位剂型中的活性成分的量用于治疗有效量,并根据所涉及的特定治疗而变化。如本文所用,术语“治疗有效量”是指治疗、改善或预防鉴别出的疾病或病况或显示出可检测的治疗或抑制作用的分子、化合物或包含所述分子或化合物的组合物的量。所述作用可以通过本领域中已知的任何分析方法检测。针对个体的精确有效量将取决于个体的体

重、身材和健康状况；病况的性质和程度；施药速率；所选择用于施用的治疗剂或治疗剂组合；以及处方医师的判断。针对指定情况的治疗有效量可以通过在临床医师的技能和判断内的常规实验来测定。

[0230] 在一些实施例中，本公开的药物组合物可以呈口服施用配制物形式。

[0231] 在某些实施例中，本公开的药物组合物可以呈锭剂配制物形式。适用于锭剂配制物的药学上可接受的赋形剂包括例如惰性稀释剂，如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙；成粒剂和崩解剂，如玉米淀粉或海藻酸；粘合剂，如淀粉；润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石；防腐剂，如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯；和抗氧化剂，如抗坏血酸。锭剂配制物可以未包覆包衣或包覆包衣，以调节其崩解和后续活性成分在胃肠道内的吸收，或改进其稳定性和/或外观，在任一种情况下，均使用本领域中熟知的常规包衣剂和程序。

[0232] 在某些实施例中，本公开的药物组合物可以呈硬明胶胶囊形式，其中活性成分与惰性固体稀释剂（例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土）混合；或呈软明胶胶囊形式，其中活性成分与水或油（如花生油、液体石蜡或橄榄油）混合。

[0233] 在某些实施例中，本公开的药物组合物可以呈水性悬浮液形式，其一般含有呈细粉状形式的活性成分以及一种或多种悬浮剂，如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯胶；分散剂或润湿剂，如卵磷脂，或环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物（例如聚氧乙烯硬脂酸酯），或环氧乙烷与长链脂肪族醇的缩合产物（例如十七亚乙基氧基十六醇），或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物（如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯），或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物（例如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯）。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂（如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯）、抗氧化剂（如抗坏血酸）、着色剂、调味剂和/或甜味剂（如蔗糖、糖精或阿斯巴甜）。

[0234] 在某些实施例中，本公开的药物组合物可以呈油性悬浮液形式，其通常含有于植物油（如花生油、蓖麻油、橄榄油、芝麻油或椰子油）中或矿物油（如液体石蜡）中的悬浮活性成分。油性悬浮液还可以含有增稠剂，如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加甜味剂（如上文所陈述的那些）和调味剂以提供适口的口服制剂。这些组合物可以通过添加抗氧化剂（如抗坏血酸）来保存。

[0235] 在某些实施例中，本公开的药物组合物可以呈水包油乳液形式。油相可以是植物油，如橄榄油或花生油；或矿物油，如液体石蜡；或任何这些油的混合物。适合的乳化剂可以是例如天然存在的胶，如阿拉伯胶或黄芪胶；天然存在的磷脂，如大豆、卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯（例如脱水山梨糖醇单油酸酯）和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物（如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯）。乳液还可以含有甜味剂、调味剂和防腐剂。

[0236] 在某些实施例中，本文所提供的药物组合物可以呈糖浆和酞剂形式，其可含有甜味剂，如甘油、丙二醇、山梨糖醇、阿斯巴甜或蔗糖；缓和剂；防腐剂；调味剂和/或着色剂。

[0237] 在一些实施例中，本公开的药物组合物可以呈注射施用配制物形式。

[0238] 在某些实施例中，本公开的药物组合物可以呈无菌可注射制剂形式，如无菌可注射水性或油性悬浮液形式。这一悬浮液可以根据已知技术使用上文已提及的那些适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可为在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，如在1,3-丁二醇中的溶液或制备为冻干粉剂。可以采

用的可接受媒剂和溶剂为水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。此外, 无菌不挥发性油常规上可用作溶剂或悬浮介质。为此目的, 可采用任何温和的不挥发性油, 包括合成的单甘油酯或二甘油酯。此外, 如油酸等脂肪酸可以同样用于制备可注射剂。

[0239] 在一些实施例中, 本公开的药物组合物可以呈吸入施用配制物形式。

[0240] 在某些实施例中, 本公开的药物组合物可以呈水性和非水性(例如, 于碳氟化合物推进剂中)气溶胶形式, 其含有任何合适的溶剂和任选的其它化合物, 如(但不限于)稳定剂、抗微生物剂、抗氧化剂、pH调节剂、表面活性剂、生物可用性调节剂和这些的组合。载体和稳定剂随特定化合物的要求而变化, 但通常包括非离子表面活性剂(Tweens、Pluronics或聚乙二醇)、无害蛋白质(如血清白蛋白)、脱水山梨糖醇酯、油酸、卵磷脂、氨基酸(如甘氨酸)、缓冲剂、盐、糖或糖醇。

[0241] 在一些实施例中, 本公开的药物组合物可以呈局部或经皮施用配制物形式。

[0242] 在某些实施例中, 本文所提供的药物组合物可以呈乳膏、软膏、凝胶和水性或油性溶液或悬浮液形式, 其可通常通过配制活性成分以及常规的局部可接受的赋形剂, 如动物脂肪和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物获得。

[0243] 在某些实施例中, 本文所提供的药物组合物可以本领域的一般技术人员所熟知的经皮皮肤贴片形式配制。

[0244] 除上述那些代表性剂型以外, 药学上可接受的赋形剂和载体是本领域的技术人员通常已知的, 并且因此包括于本公开中。此类赋形剂和载体描述于例如“雷明顿氏药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)”马克出版公司, 新泽西州(1991), “雷明顿: 药物科学和实践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)”, 费城科学大学(University of the Sciences in Philadelphia)编, 第21版, LWW(2005), 所述文献以引用的方式并入本文中。

[0245] 在一些实施例中, 本公开的药物组合物可以被配制成单位剂型。术语“单位剂型”是指适合以单一剂量用于人个体和其它哺乳动物的物理离散单元, 每个单元含有经过计算以与适合药物赋形剂结合产生所期望的治疗作用的预定量的活性物质。呈单位剂型的本文所提供的化合物的量将依据待治疗的病况、待治疗的个体(例如个体的年龄、体重和响应)、特定施用途径、所施用的实际化合物和其相对活性以及个体症状的严重程度而变化。

[0246] 在一些实施例中, 本公开的药物组合物的给药量可在0.001-1000毫克/千克体重/天, 例如, 0.001-1000毫克/千克体重/天、0.001-900毫克/千克体重/天、0.001-800毫克/千克体重/天、0.001-700毫克/千克体重/天、0.001-600毫克/千克体重/天、0.001-500毫克/千克体重/天、0.001-400毫克/千克体重/天、0.001-300毫克/千克体重/天、0.001-200毫克/千克体重/天、0.001-100毫克/千克体重/天、0.001-50毫克/千克体重/天、0.001-40毫克/千克体重/天、0.001-30毫克/千克体重/天、0.001-20毫克/千克体重/天、0.001-10毫克/千克体重/天、0.001-5毫克/千克体重/天、0.001-1毫克/千克体重/天、0.001-0.5毫克/千克体重/天、0.001-0.4毫克/千克体重/天、0.001-0.3毫克/千克体重/天、0.001-0.2毫克/千克体重/天、0.001-0.1毫克/千克体重/天、0.005-0.1毫克/千克体重/天、0.01-0.1毫克/千克体重/天、0.02-0.1毫克/千克体重/天、0.03-0.1毫克/千克体重/天、0.04-0.1毫克/千克体重/天、0.05-0.1毫克/千克体重/天、0.06-0.1毫克/千克体重/天、0.07-0.1毫

克/千克体重/天、0.08-0.1毫克/千克体重/天或0.09-0.1毫克/千克体重/天之间。在一些情况下,低于前述范围的下限的给药量可能绰绰有余,而在其它情况下,可以采用较大剂量而不引起任何有害副作用,其条件是所述较大剂量首先分成若干小剂量以供全天施用。对于关于施用途径和给药方案的其它信息,参见综合医药化学(Comprehensive Medicinal Chemistry)(Corwin Hansch;编辑委员会(Editorial Board)主席)中的第5卷,第25.3章,培格曼出版社(Pergamon Press)1990,其以引用的方式特定地并入本文中。

[0247] 在一些实施例中,本公开的药物组合物被配制用于经口服施用。在一些实施例中,用于经口服施用的单位剂量含有呈以下量的一种或多种本文中所提供的化合物:约1mg至约1000mg,例如约5mg至约1000mg、约10mg至约1000mg、约15mg至约1000mg、约20mg至约1000mg、约25mg至约1000mg、约30mg至约1000mg、约40mg至约1000mg、约50mg至约1000mg、约60mg至约1000mg、约70mg至约1000mg、约80mg至约1000mg、约90mg至约1000mg、约100mg至约1000mg、约200mg to 1000mg、约300mg至约1000mg、约400mg至约1000mg、约500mg至约1000mg、约1mg to 500mg、约10mg至约500mg、约50mg至约500mg、约100mg至约500mg、约200mg至约500mg、约300mg至约500mg、约400mg至约500mg,例如约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg等。在一些实施例中,取决于个体症状的严重程度,剂量单元可每日向个体施用1至6次。

[0248] 在一些实施例中,本公开的药物组合物被配制用于在持续时间大于1周、大于2周、大于3周、大于1个月、大于2个月、大于3个月、大于4个月、大于5个月、大于6个月、大于7个月、大于8个月、大于9个月、大于10个月、大于11个月、大于1年或甚至更久的治疗中口服施用。

[0249] 在一些实施例中,本公开的药物组合物被配制用于肠胃外施用,例如经由静脉内、皮下或肌肉内注射施用。在一些实施例中,用于肠胃外施用的单位剂量含有一种或多种本文所提供的化合物,其量为约0.1mg至约500mg一种或多种本文所提供的化合物,例如约0.2mg至约500mg、约0.3mg至约500mg、约0.4mg至约500mg、约0.5mg至约500mg、约1mg至约500mg、约5mg至约500mg、约10mg至约500mg、约20mg至约500mg、约30mg至约500mg、约40mg至约500mg、约50mg至约500mg、约0.5mg至约400mg、约0.5mg至约300mg、约0.5mg至约200mg、约0.5mg至约100mg、约0.5mg至约90mg、约0.5mg至约80mg、约0.5mg至约70mg、约0.5mg至约60mg、约0.5mg至约50mg、约0.5mg至约40mg、约1mg至约90mg、约5mg至约90mg、约10mg至约80mg、约20mg至约70mg、约30mg至约60mg或约40mg至约50mg,例如约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg等。

[0250] 在一些实施例中,旨在通过注射施用的药物组合物可通过将一种或多种本公开化合物与无菌的蒸馏水、芝麻油、花生油或丙二醇水溶液合并以形成溶液来制备。在一些实施例中,药物组合物可包含表面活性剂或其它溶解赋形剂,其经添加以促进形成均质溶液或悬浮液。在一些实施例中,药物组合物可进一步包含一种或多种选自下组的额外试剂:润湿剂、悬浮剂、防腐剂、缓冲剂和等渗剂。

[0251] 在一些实施例中,意图通过注射施用的药物组合物可用注射器施用。在一些实施

例中,注射器为一次性的。在一些实施例中,注射器为可重复使用的。在一些实施例中,注射器预填充有本文所提供的药物组合物。

[0252] 在另一个方面,还提供一种兽用组合物,其包含一种或多种本公开的分子或化合物或其药学上可接受的盐和兽用载体。兽用载体为适用于施用组合物的目的的物质,并且可为原本呈惰性或在兽医学领域中可接受的固体、液体或气态物质,并与活性成分相容。这些兽用组合物可以肠胃外、口服或通过任何其它所需途径来施用。

[0253] 药物组合物或兽用组合物可取决于用于施用药物的方法以多种方式包装。举例来说,用于分配的制品可包括其中沉积有适当形式的组合物的容器。适合的容器为本领域的技术人员所熟知,并且包括如瓶子(塑料和玻璃)、药囊、安瓿、塑料袋、金属筒等的材料。容器还可以包括防拆组合件以防止轻易获取包装的内含物。另外,容器上附有描述容器内含物的标签。标签还可以包括适当的警告。可以使组合物包装于单位剂量或多剂量容器(例如密封安瓿和小瓶)中,并且可以在一种冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在使用之前即刻添加无菌液体载体(例如水)用于注射。即用型注射溶液和悬浮液由先前所述的种类的无菌粉剂、颗粒和锭剂来制备。

[0254] 在另一个方面,还提供包含一种或多种本公开化合物或其药学上可接受的盐作为第一活性成分和第二活性成分的药物组合物。

[0255] 在一些实施例中,第二活性成分具有与本文所提供的化合物互补的活性,使得其不会对彼此有不利影响。所述成分宜以有效用于预期目的的量以组合形式存在。

#### [0256] 疾病的治疗方法

[0257] 在另一个方面,本公开提供一种用于治疗血管疾病的方法,其包括向有需要的个体施用有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0258] 在一些实施例中,血管疾病选自动脉粥样硬化血栓形成、缺血、脑卒中、脑血栓形成、动脉血栓形成、血栓性脑血管疾病、心血管疾病和血栓。

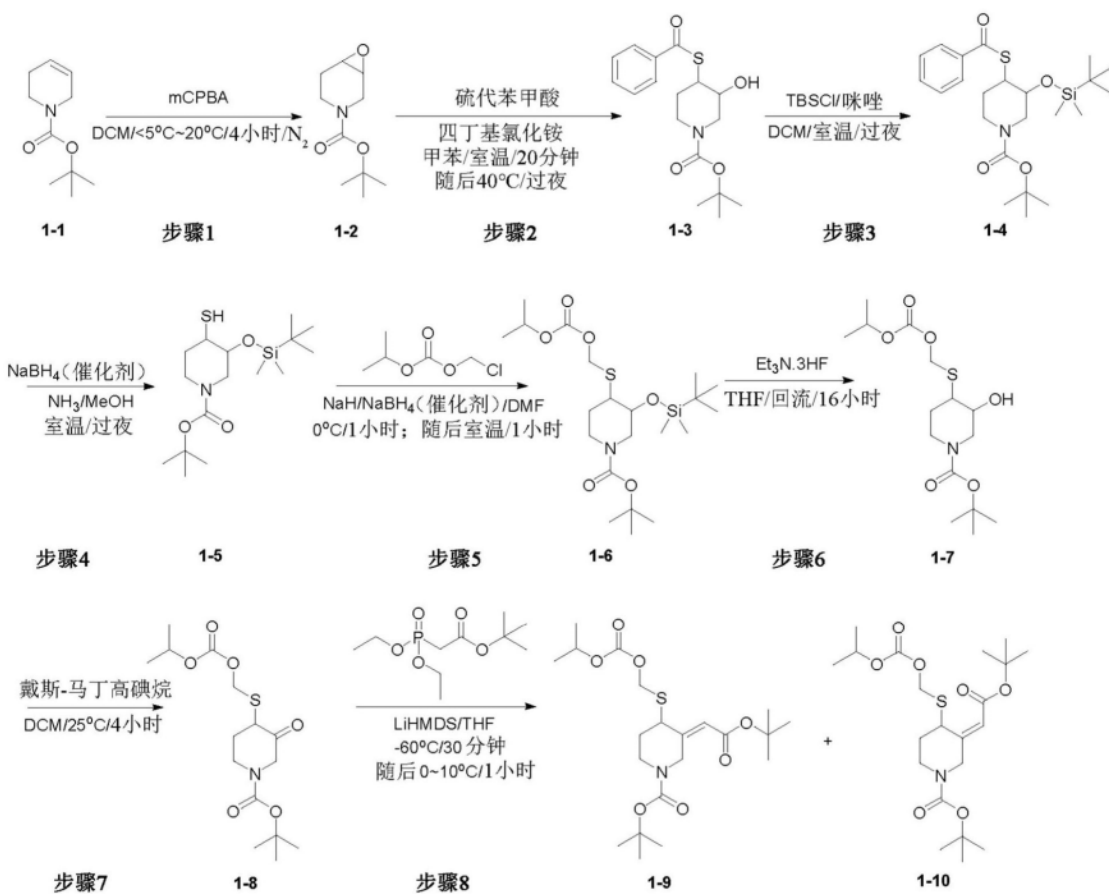
[0259] 在另一个方面,本公开提供一种抑制有需要的个体的血小板凝集的方法,其包括向所述个体施用有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

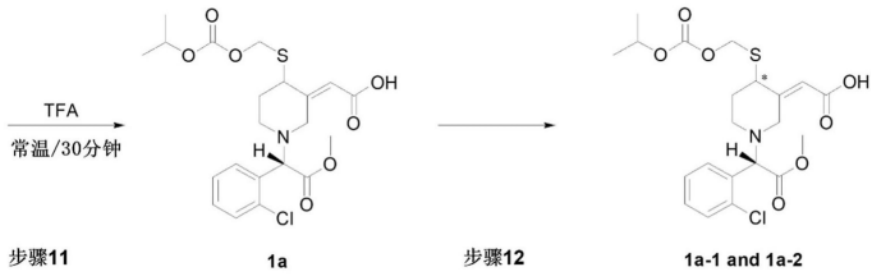
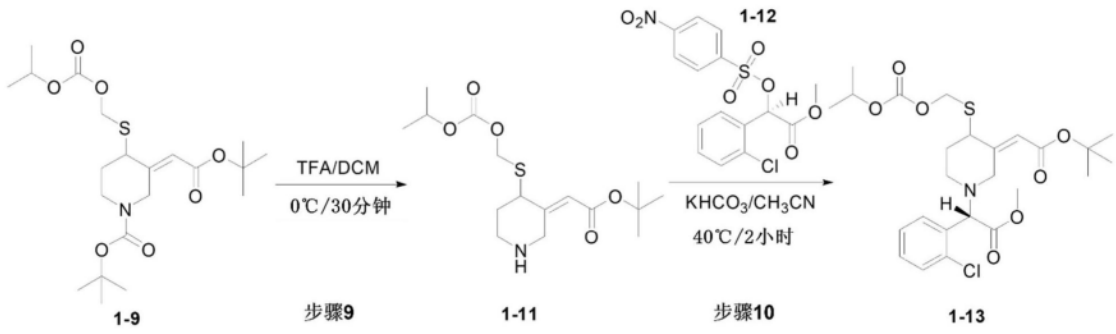
#### [0260] 实例

[0261] 出于说明的目的,包括以下实例。然而,应理解,这些实例并不限制本公开,并且仅意图表明实践本公开的方法。本领域的技术人员将认识到,所述的化学反应可易于适用于制备本公开的多种其它化合物,并且用于制备本公开化合物的替代方法被认为在本公开的范围之内。例如,可通过本领域的技术人员显而易见的修饰,例如通过适当地保护干扰基团、通过利用除所述试剂和构建块外的本领域中已知的其它适合试剂和构建块和/或通过常规地改变反应条件,成功地合成根据本公开的非示例性化合物。或者,本文所公开或本领域中已知的其它反应将被认为适用于制备本公开的其它化合物。

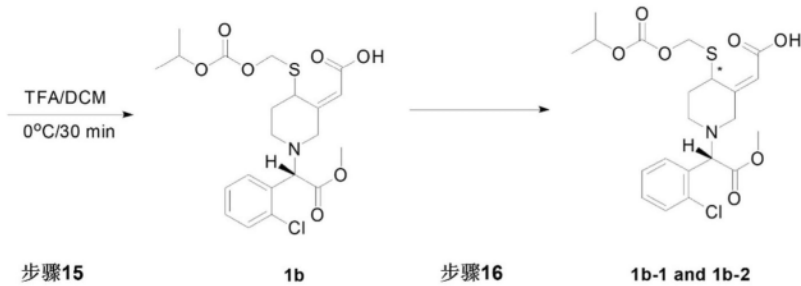
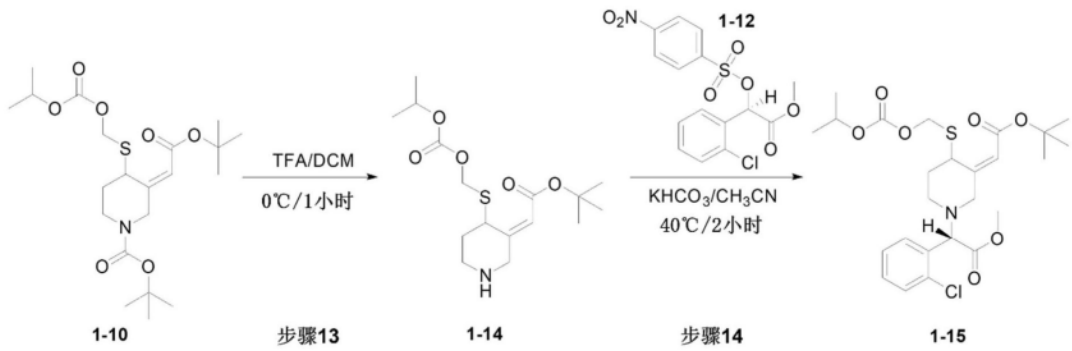
#### [0262] 实例1

[0263]

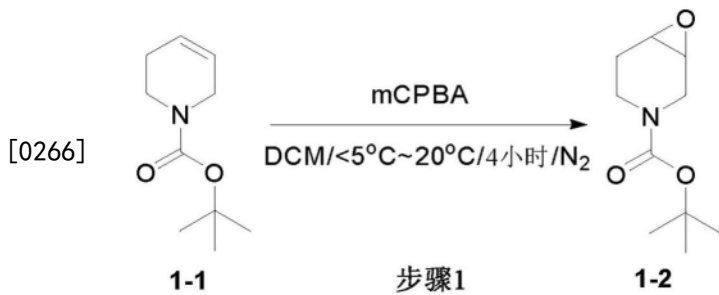




[0264]

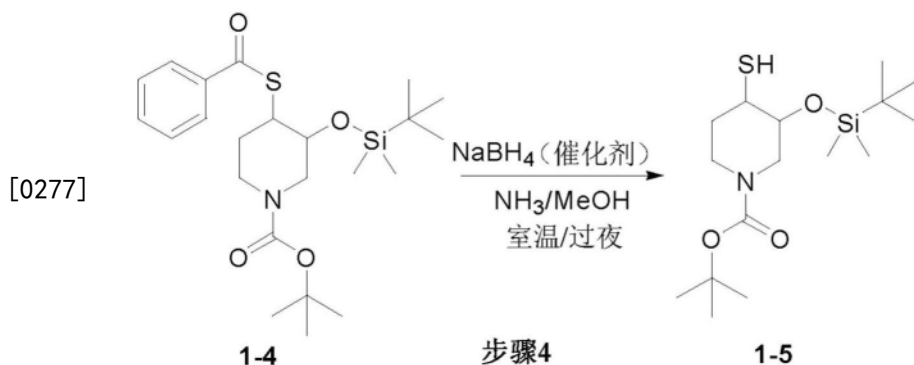


[0265] 步骤1.合成1-2



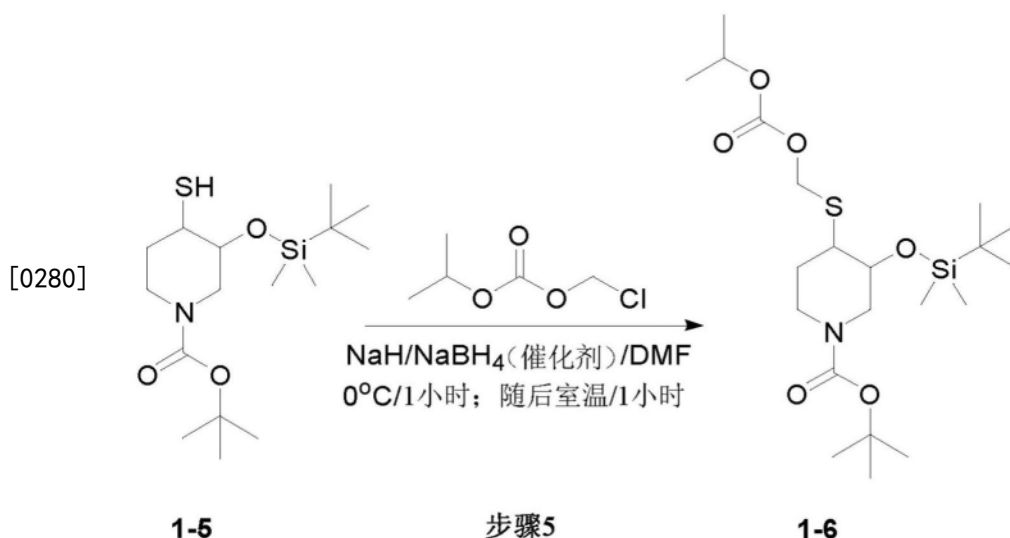
[0267] 在 $\text{N}_2$ 保护下将1-1 (56.7g, 310mmol) 于DCM (500mL) 中的溶液在冰浴 ( $T < 5^\circ\text{C}$ ) 中搅拌。将mCPBA (107.0g, 620mmol) 逐份添加到以上溶液中。在添加之后, 在 $20^\circ\text{C}$ 下搅拌所得混





[0278] 向1-4 (263.0g, 583.1mmol) 于NH<sub>3</sub>/MeOH (7M, 2.0L) 中的溶液中添加NaBH<sub>4</sub> (222mg, 5.8mmol)。在室温下搅拌所得混合物过夜, 并随后减压浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc = 20/1) 纯化残余物, 得到呈淡黄色油状的1-5 (210.0g, 100%产率)。

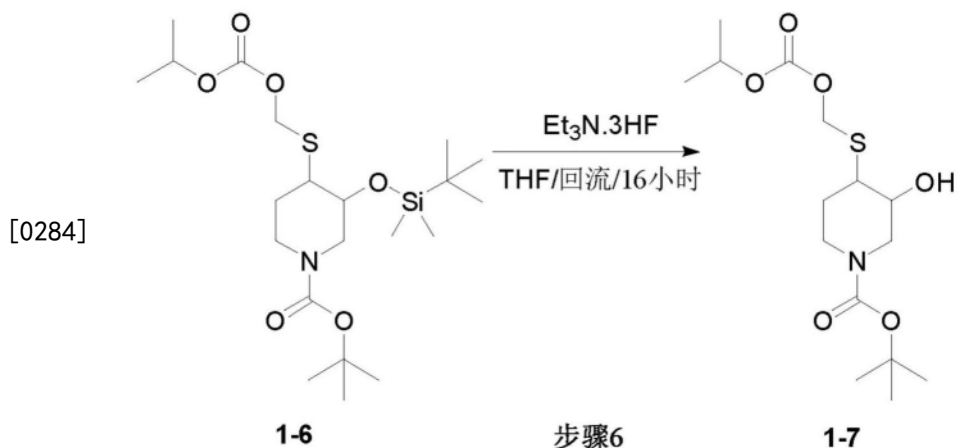
[0279] 步骤5. 合成1-6



[0281] 在搅拌下在0°C下的N<sub>2</sub>下向NaBH<sub>4</sub> (1.1g, 28.8mmol) 于DMF (1.0L) 中的溶液中添加NaH (20.7g, 864.6mmol)。在0°C下逐滴添加1-5 (200.0g, 576.4mmol), 随后在0°C下搅拌1小时。随后, 在0°C下添加氯甲基碳酸异丙酯 (100.7g, 662.8mmol), 并在室温下搅拌所得混合物1小时。将H<sub>2</sub>O (1.0L) 添加到混合物中, 随后用EtOAc (1.0L\*3) 萃取。有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并加以过滤。真空浓缩滤液并通过硅胶色谱(石油/EtOAc = 20/1) 纯化残余物, 得到呈无色油状的1-6 (135.0g, 50%产率)。

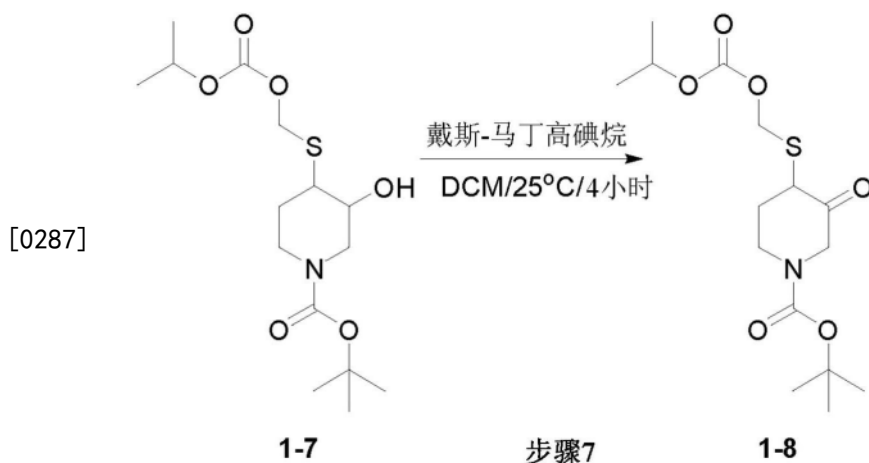
[0282] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.25 (q, J = 12.0Hz, 2H), 4.92-4.79 (m, 1H), 3.85 (d, J = 58.8Hz, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.97-2.74 (m, 3H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.25 (dd, J = 15.5, 4.6Hz, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.19-0.01 (m, 6H)。

[0283] 步骤6. 合成1-7



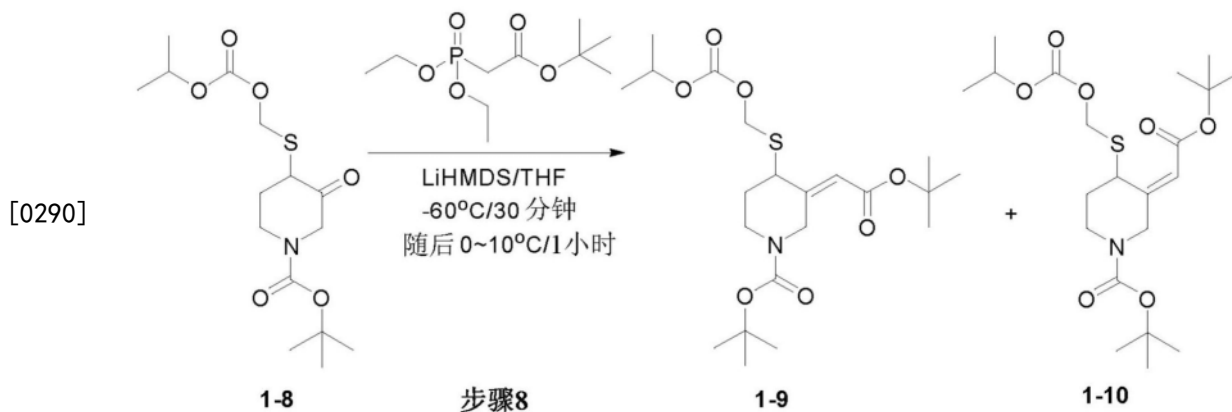
[0285] 向1-6 (129.0g, 278.6mmol) 于THF (1.1L) 中的溶液中添加 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  (135.0g, 835.9mmol), 在回流下搅拌16小时。完成后, 减压浓缩反应混合物, 并通过硅胶色谱(石油醚/ $\text{EtOAc}$  = 3/1) 纯化残余物, 得到呈淡黄色油状的1-7 (80.0g, 82% 产率)。

[0286] 步骤7. 合成1-8



[0288] 向1-7 (30.0g, 86.9mmol) 于DCM (300mL) 中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷 (Dess-Martin Periodinane) (72.9g, 171.9mmol), 并在25°C 下搅拌所得混合物4小时。完成后, 将以上反应混合物添加到饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /饱和 $\text{NaHCO}_3$  (600mL/600mL) 的混合溶液中, 随后用 $\text{EtOAc}$  (400mL\*2) 萃取。用饱和 $\text{NaHCO}_3$  洗涤合并的有机层, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并加以过滤。减压浓缩滤液并通过硅胶色谱(石油醚/ $\text{EtOAc}$  = 20/1至8/1) 纯化残余物, 得到呈无色油状的1-8 (22.0g, 73% 产率)。

[0289] 步骤8. 合成1-9和1-10

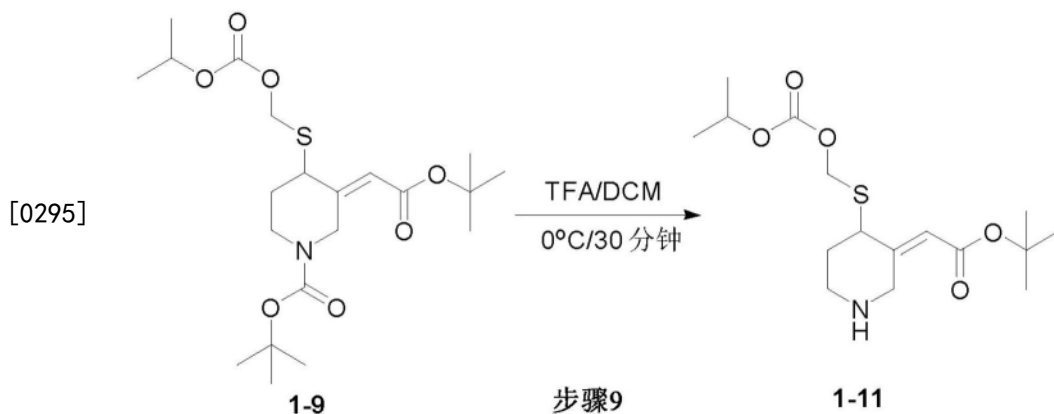


[0291] 在 $-60^{\circ}\text{C}$ 下在 $\text{N}_2$ 下向2-(二乙氧基磷酰基)乙酸叔丁酯(11.4g, 43.2mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加LiHMDS(37.4mL, 37.4mmol),在 $-60^{\circ}\text{C}$ 下搅拌30分钟。随后在 $-60^{\circ}\text{C}$ 下逐滴添加1-8(10.0g, 28.8mmol),且在 $0\sim 10^{\circ}\text{C}$ 下搅拌所得混合物1小时。随后将反应混合物添加到饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (300mL)中,随后用EtOAc(150mL\*2)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并加以过滤。真空浓缩滤液且通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=60/1)纯化残余物,得到呈淡黄色油状的1-9(2.5g, 19%产率)和呈淡黄色油状的1-10(1.3g, 10%产率)。

[0292] 1-9: $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 5.68(s, 1H), 5.47(d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 5.24(s, 1H), 4.89-4.94(m, 2H), 3.95(s, 1H), 3.87-3.92(m, 1H), 3.79(s, 1H), 3.17-3.19(m, 1H), 2.15-2.16(m, 1H), 1.87-1.90(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.43(s, 9H), 1.29(d,  $J=4\text{Hz}$ , 6H)。

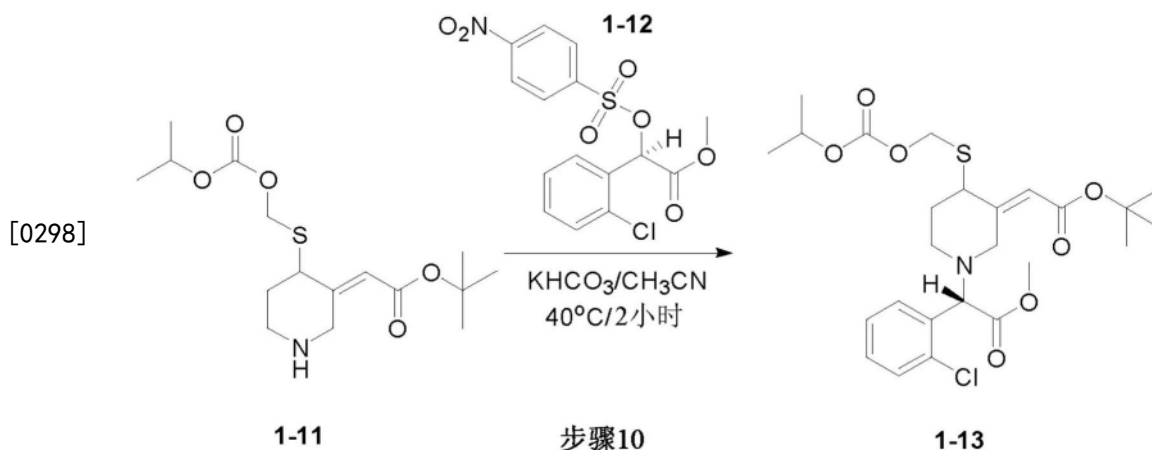
[0293] 1-10: $^1\text{H}$ NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 5.74(s, 1H), 5.48(s, 1H), 5.27(d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H), 5.14(d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H), 4.85-4.89(m, 1H), 4.25-4.26(m, 1H), 3.93-3.94(m, 2H), 3.15(s, 1H), 2.01-2.04(m, 1H), 1.85-1.88(m, 1H), 1.46(s, 9H), 1.44(s, 9H), 1.28(d,  $J=4\text{Hz}$ , 6H)。

[0294] 步骤9.合成1-11



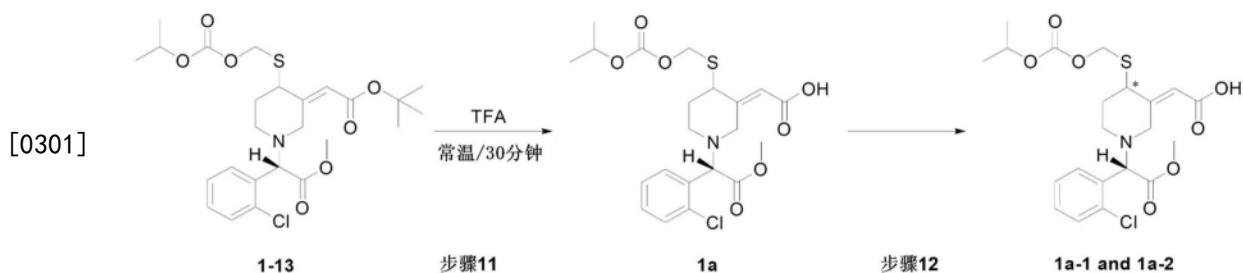
[0296] 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下向1-9(3.0g, 6.7mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加TFA(10mL),随后在 $0^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应物30分钟。完成后,将反应混合物添加到饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(100mL)中,随后用DCM(100mL)萃取。将有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并加以过滤。减压浓缩滤液,得到呈黄色油状的粗1-11(3.0g, >100%产率),其无需进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS $[\text{M}+1]^+=346.1$

[0297] 步骤10.合成1-13



[0299] 向1-11 (3.0g, 粗物质) 于CH<sub>3</sub>CN (15mL) 中的溶液中添加1-12 (2.6g, 6.7mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.35g, 13.5mmol)。在40℃下搅拌所得混合物2小时。完成后, 减压浓缩反应混合物并通过反相柱色谱 (C18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O=80/20) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的1-13 (1.8g, 51% 产率)。LC-MS[M+1]<sup>+</sup>=528.2。

[0300] 步骤11和12. 合成1a-1和1a-2



[0302] 在室温下搅拌1-13 (1.8g, 3.4mmol) 于TFA (10mL) 中的溶液30分钟。完成后, 将反应混合物添加到饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (100mL) 中, 随后用EtOAc (100mL\*3) 萃取。合并的有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并加以过滤。减压浓缩滤液并通过反相柱色谱 (C18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O=80/20) 纯化残余物, 得到1a (550mg, 34% 产率)。通过手性柱色谱纯化1a, 得到1a-1和1a-2。

[0303] 1a:

[0304] LC-MS[M+1]<sup>+</sup>=472.1

[0305] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.59 (s, 1H), 7.38 (d, J=4Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.22 (dd, J=12.2, 2.6Hz, 1H), 5.00-4.83 (m, 3H), 4.50 (dd, J=66.2, 11.9Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.70 (d, J=4.9Hz, 3H), 3.52 (dd, J=37.9, 12.9Hz, 1H), 2.92-2.64 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.2Hz, 6H)。

[0306] 1a-1:

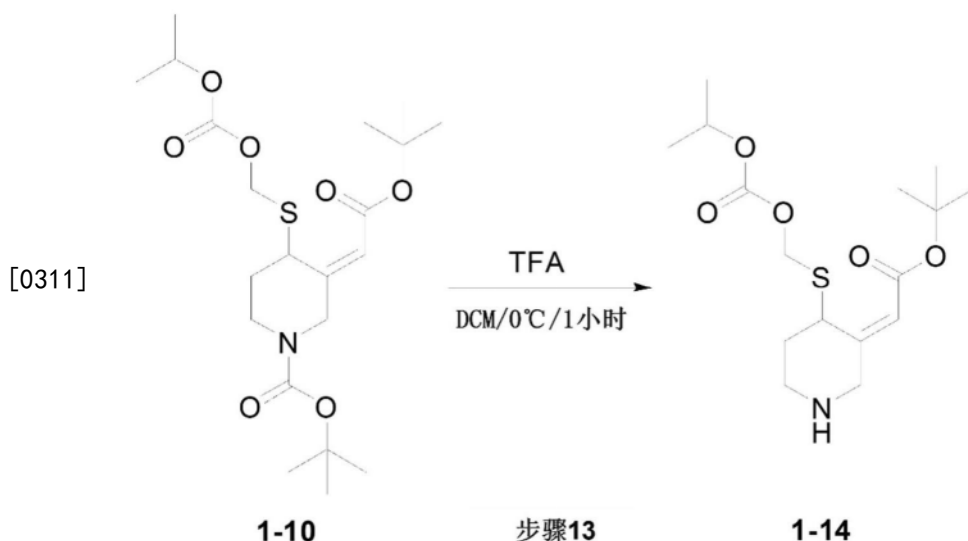
[0307] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.65 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.33 (dd, J=6.3, 2.7Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.27 (d, J=12.3Hz, 1H), 5.04-4.87 (m, 3H), 4.49 (d, J=13.7Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (d, J=14.0Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.95 (dd, J=14.2, 3.3Hz, 1H), 1.35 (d, J=6.2Hz, 6H)。

[0308] 1a-2:

[0309] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.63 (s, 1H), 7.44 (dt, J=8.2, 3.1Hz, 1H), 7.35-7.31 (m,

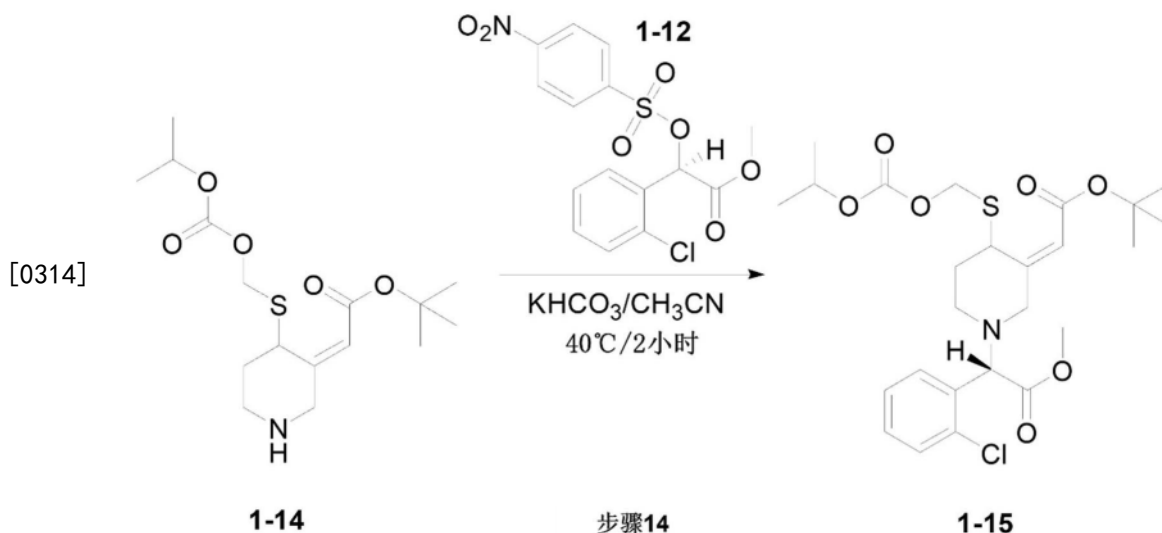
2H), 5.92 (s, 1H), 5.25 (d, J=12.3Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.94 (td, J=12.5, 6.5Hz, 2H), 4.68 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.50 (d, J=13.4Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.75 (d, J=12.3Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.96 (d, J=13.2Hz, 1H), 1.34 (d, J=6.3Hz, 6H)。

[0310] 步骤13.合成1-14



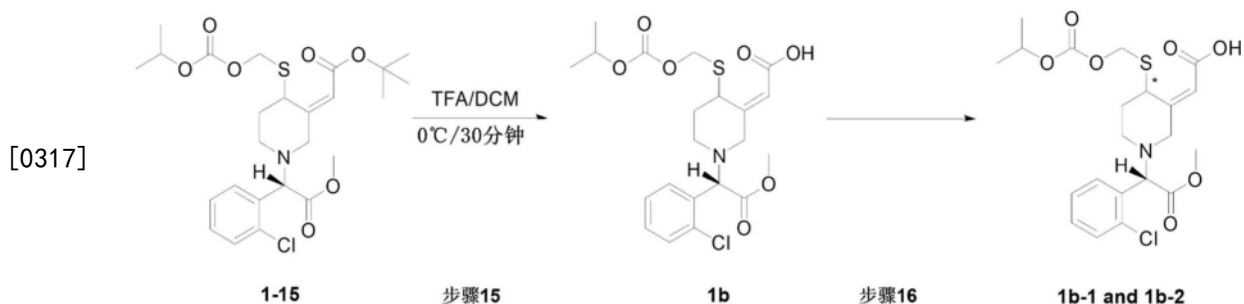
[0312] 在0℃下向1-10 (1.8g, 4.0mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加TFA (5mL), 在0℃下搅拌1小时。完成后, 将反应混合物添加到饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (100mL) 中, 随后用DCM (100mL\*3) 萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并加以过滤。减压浓缩滤液, 得到呈黄色油状的粗1-14 (2.0g, >100%产率), 其无需进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS [M+1]<sup>+</sup>=346.1

[0313] 步骤14.合成1-15



[0315] 向1-14 (2.0g, 粗物质) 于CH<sub>3</sub>CN (20mL) 中的溶液中添加1-12 (1.5g, 4.0mmol) 和KHCO<sub>3</sub> (800mg, 8.0mmol)。在40℃下搅拌所得混合物2小时, 并随后减压浓缩。通过反相柱色谱 (C18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O=80/20) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的1-15 (500mg, 24%产率)。LC-MS [M+1]<sup>+</sup>=528.2

[0316] 步骤15和16.合成1b-1和1b-2



[0318] 在0℃下向1-15 (500mg, 0.95mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液中添加TFA (3mL), 在0℃下搅拌30分钟。完成后, 将反应物添加到饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (30mL) 中, 随后用EtOAc (30mL\*3) 萃取。合并的有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并加以过滤。减压浓缩滤液, 并通过反相色谱 (C18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O=80/20), 之后通过prep-HPLC (流动相: A (H<sub>2</sub>O) / B (MeCN); 比率范围: A/B (80%/20%) 至A/B (55%/45%) (10分钟) 以及至A/B (20%/80%) (35分钟); 峰的Rt: (B的67%); V=80毫升/分钟, 波长214nm), 和prep-TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化残余物, 得到1b (50mg, 11%产率)。通过手性色谱纯化1b, 得到1b-1和1b-2。

[0319] 1b:

[0320] LC-MS [M+1]<sup>+</sup>=472.1

[0321] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 5.77-5.65 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.25 (dd, J=12.0, 6.3Hz, 1H), 5.19-5.11 (m, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.70 (d, J=4.6Hz, 3H), 3.52 (dd, J=34.3, 12.2Hz, 1H), 3.19 (d, J=12.9Hz, 0.5H), 2.98 (d, J=12.5Hz, 0.5H), 2.90-2.84 (m, 0.5H), 2.78-2.61 (m, 1.5H), 2.31-2.16 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.28 (d, J=5.4Hz, 6H)。

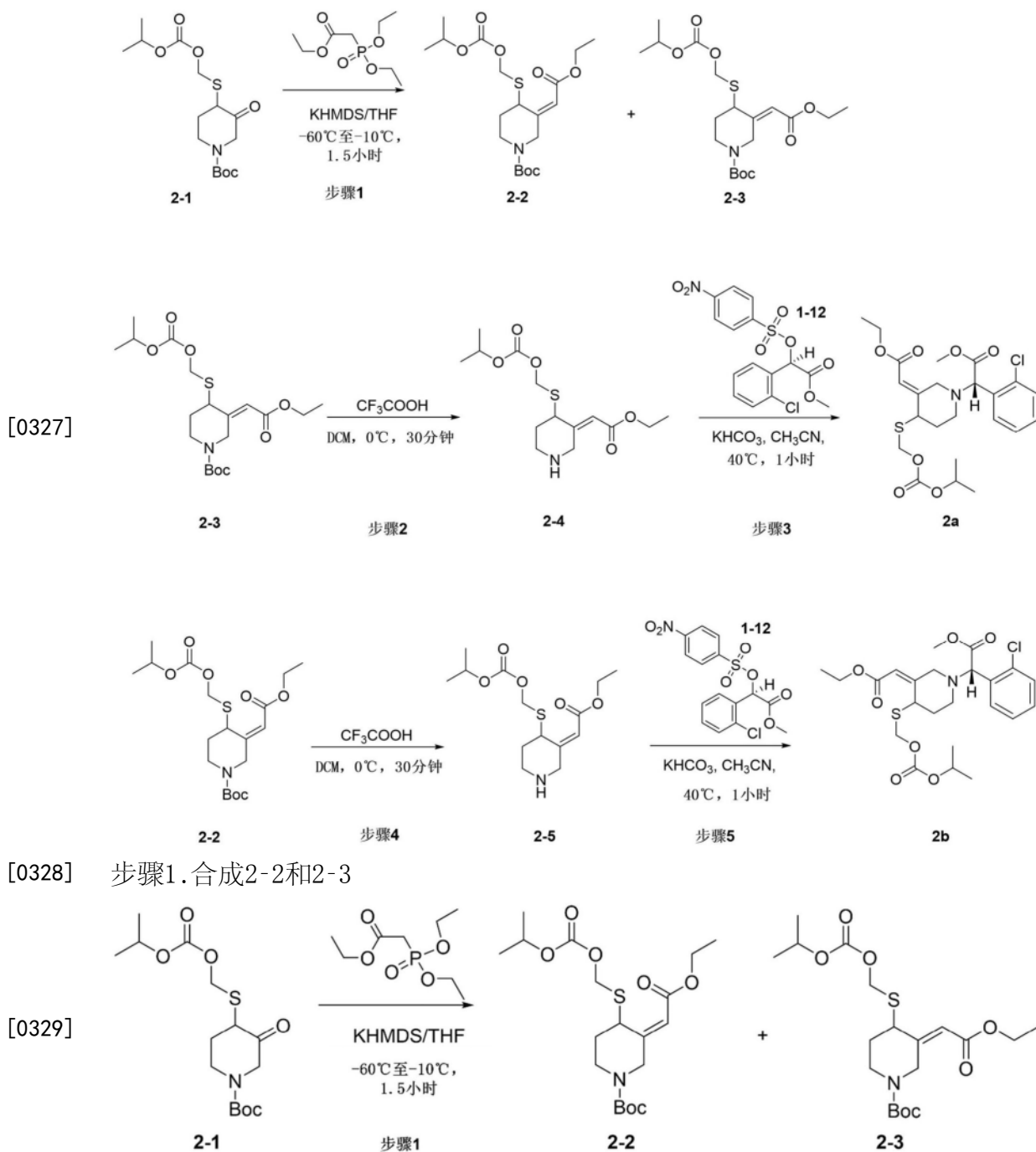
[0322] 1b-1:

[0323] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60-7.57 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.25 (d, J=12.1Hz, 1H), 5.14 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (d, J=12.4Hz, 1H), 2.97 (d, J=12.5Hz, 1H), 2.86 (d, J=10.6Hz, 1H), 2.72 (dd, J=22.5, 10.6Hz, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.92 (d, J=14.3Hz, 1H), 1.27 (d, J=6.2Hz, 6H)。

[0324] 1b-2:

[0325] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62-7.56 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.27 (d, J=12.1Hz, 1H), 5.17 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.17 (d, J=12.4Hz, 1H), 2.66 (d, J=8.0Hz, 2H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.87 (d, J=14.4Hz, 1H), 1.29 (dd, J=6.2, 2.5Hz, 6H)。

[0326] 实例2

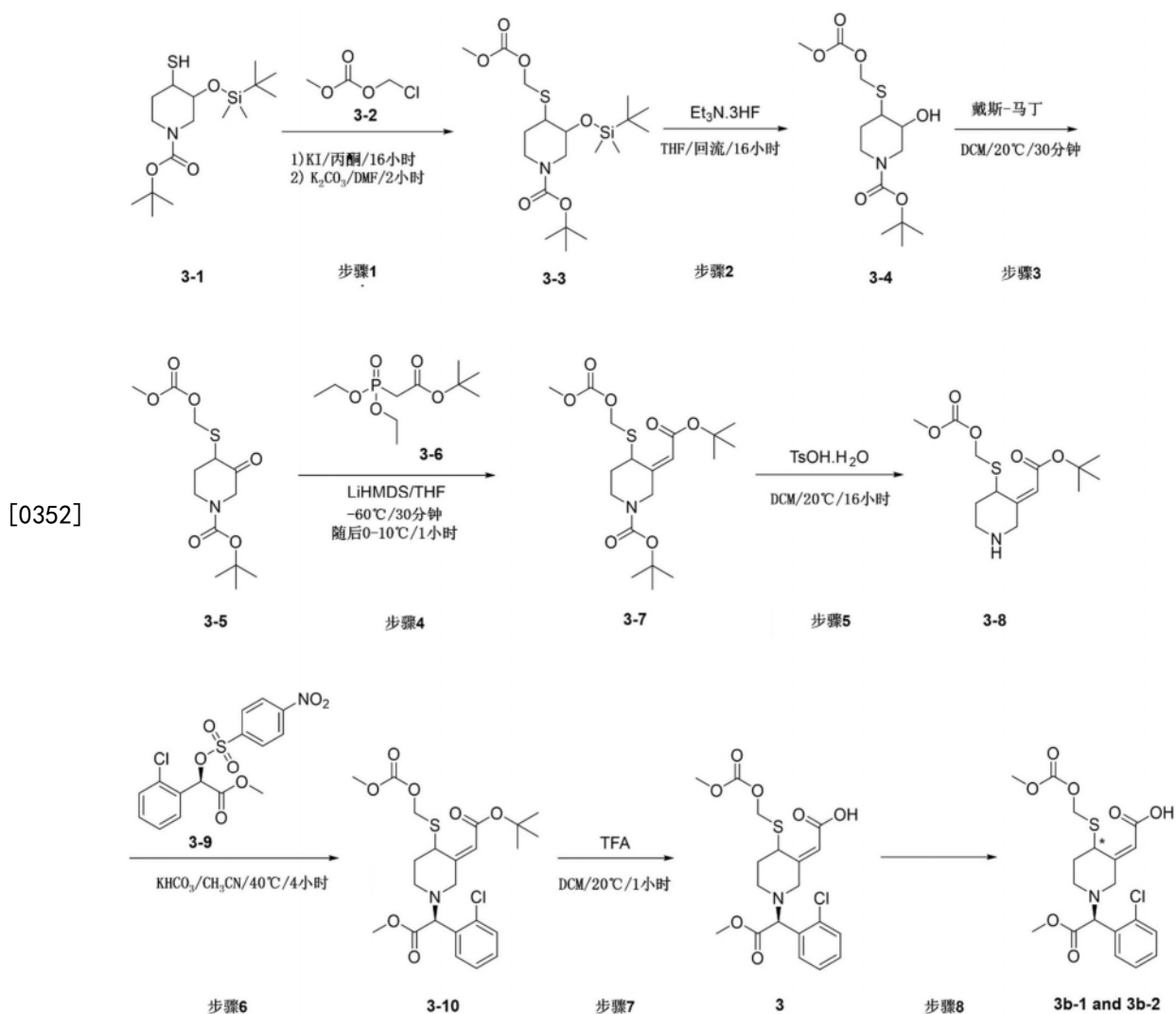


[0330] 在 $-60^\circ\text{C}$ 下在 $\text{N}_2$ 下向2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(20.6g, 86.5mmol)于THF(300mL)中的溶液中添加KHMDS(75mL, 74.9mmol),在 $-60^\circ\text{C}$ 下搅拌1小时。随后在 $-60^\circ\text{C}$ 下逐滴添加2-1(20.0g, 57.6mmol),并在 $-10^\circ\text{C}$ 下搅拌所得混合物0.5小时。随后将反应混合物添加到饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (1000mL)中。用EtOAc(500mL\*2)萃取所得混合物。合并的有机层用盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并加以过滤。真空浓缩滤液并通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=60/1)纯化残余物,得到呈淡黄色油状的2-3(7.5g, 30%产率)和呈淡黄色油状的2-2(4.5g, 18%产率)。

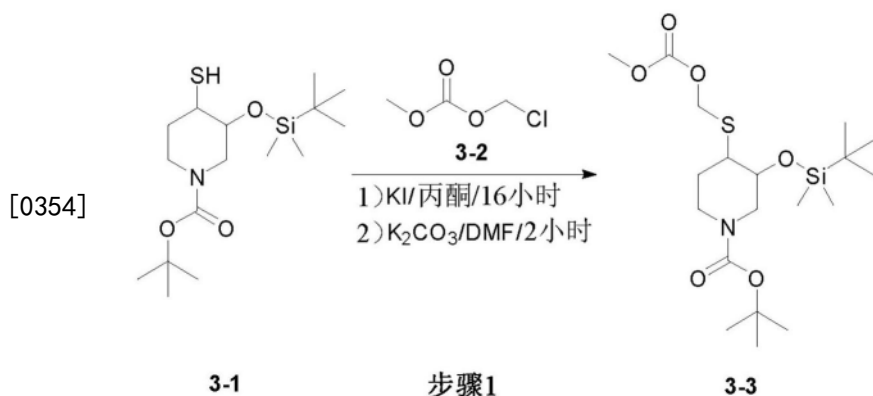
[0331] 2-2:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.76 (s, 1H), 5.50 (d,  $J=15.8\text{Hz}$ , 1H), 5.23 (d,  $J=12.1\text{Hz}$ , 1H), 4.97-4.83 (m, 2H), 4.23-4.06 (m, 3H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.88 (dd,  $J=23.1, 11.5\text{Hz}$ , 1H), 1.42 (s, 9H), 1.31-1.24 (m, 9H)。







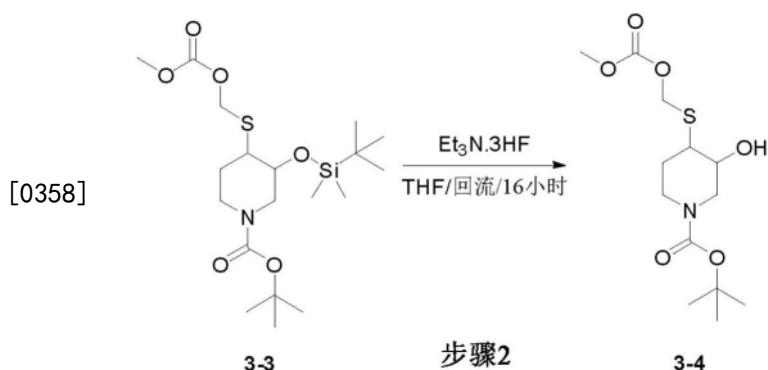
[0353] 步骤1.合成3-3



[0355] 在16℃下搅拌3-2(79.98g,0.64mol)和KI(142.76g,0.86mol)于丙酮(1.5L)中的溶液16小时。其后,减压浓缩反应混合物。将残余物溶解于DMF(1.5L)中,并向以上溶液中添加3-1(150.0g,0.43mol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(88.32g,0.64mol)。添加之后,在16℃下搅拌混合物2小时。将反应物用水(3L)稀释并通过EtOAc(1L\*3)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=20/1)纯化残余物,得到呈无色油状的3-3(79.0g,28%产率)。

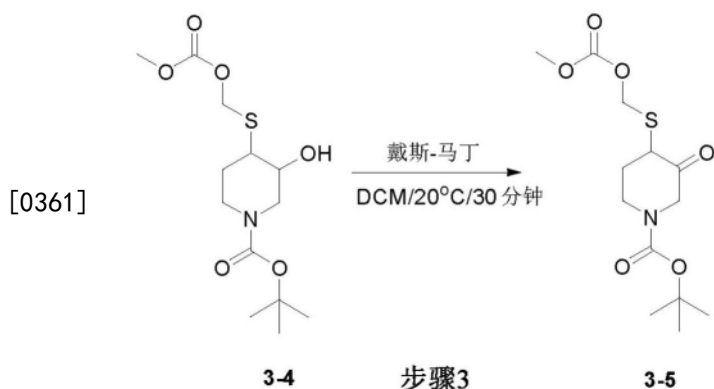
[0356]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  5.36-5.25 (m, 2H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)。

[0357] 步骤2. 合成3-4



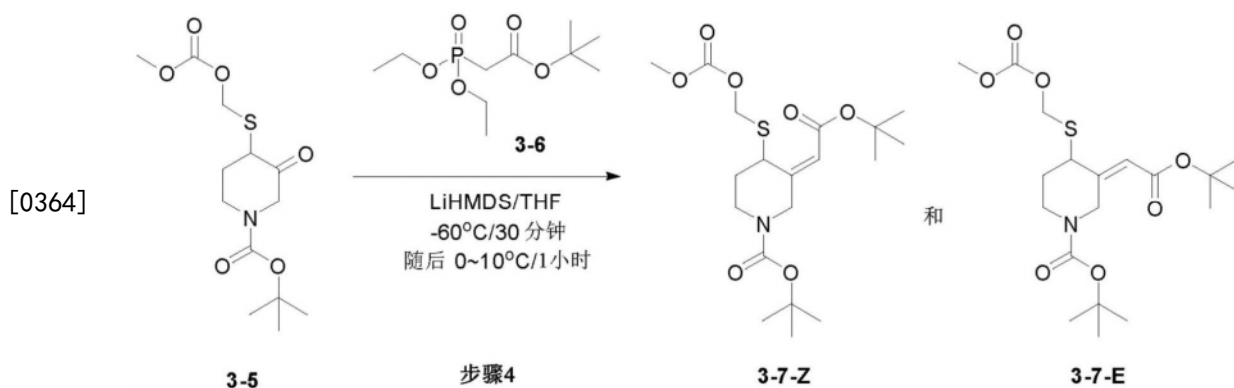
[0359] 在搅拌下使3-3 (79.0g, 0.18mol) 和 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  (90.4g, 0.54mol) 于THF (800mL) 中的溶液回流16小时。冷却到室温之后, 减压浓缩反应混合物。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 3/1) 纯化残余物, 得到呈无色油状的3-4 (41.0g, 68% 产率)。

[0360] 步骤3. 合成3-5



[0362] 在20°C 下向3-4 (41.0g, 0.12mol) 于DCM (500mL) 中的溶液中添加戴斯-马丁 (64.9g, 0.15mol)。添加之后, 在20°C 下搅拌混合物30分钟。用饱和 $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 水溶液 (500mL)、饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液 (500mL\*2) 和盐水洗涤所得混合物。将有机层分离, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并加以过滤。真空浓缩滤液并通过硅胶色谱 (石油/EtOAc = 3/1) 纯化残余物, 得到呈黄色油状的3-5 (37.0g, 92% 产率)。

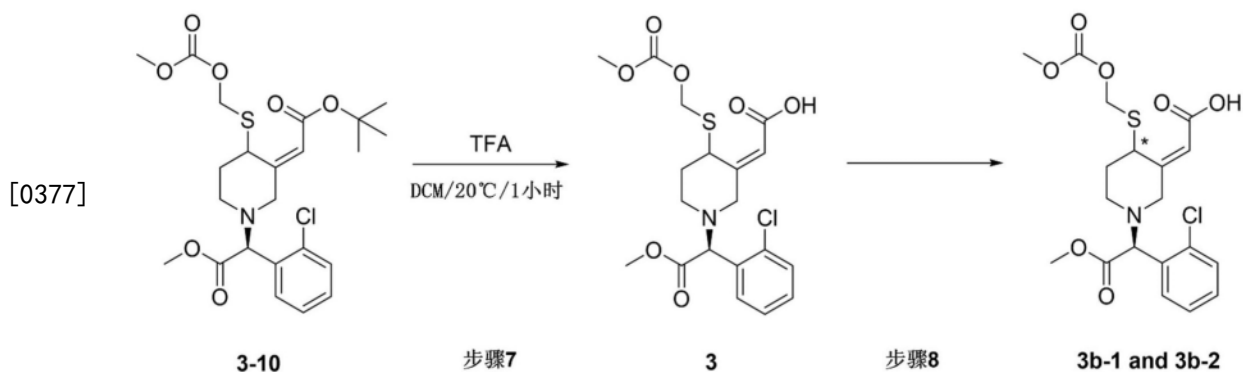
[0363] 步骤4. 合成3-7-Z和3-7-E





(2.8g, 28.2mmol)。在40℃下搅拌所得混合物4小时。完成后,减压浓缩反应混合物并通过反相柱色谱(C18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O=90/10)纯化残余物,得到呈黄色油状的3-10(2.5g, 53%产率)。LC-MS[M+1]<sup>+</sup>=500.2

[0376] 步骤7和8.合成3b-1和3b-2



[0378] 向3-10(2.5g, 5.0mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加TFA(5mL),在20℃下搅拌1小时。完成后,将反应物添加到饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)中,并用DCM(50mL\*3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并加以过滤。减压浓缩滤液并通过Prep-TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化残余物,得到3(800mg, 36%产率)。通过手性柱色谱纯化3,得到3b-1和3b-2。

[0379] 3:

[0380] LC-MS[M+1]<sup>+</sup>=444.1。

[0381] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.60-7.54(m, 1H), 7.41-7.36(m, 1H), 7.31-7.22(m, 2H), 5.77(s, 0.5H), 5.65(s, 0.5H), 5.43-5.37(m, 1H), 5.30-5.23(m, 1H), 5.19-5.12(m, 1H), 4.81-4.77(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.69(d, J=4.4Hz, 3H), 3.54(d, J=12.4Hz, 0.5H), 3.45(d, J=12.4Hz, 0.5H), 3.17(d, J=12.4Hz, 0.5H), 2.96(d, J=12.4Hz, 0.5H), 2.85(d, J=12.0Hz, 0.5H), 2.73(d, J=12.0Hz, 0.5H), 2.70-2.62(m, 1H), 2.30-2.13(m, 1H), 2.02-1.82(m, 1H)。

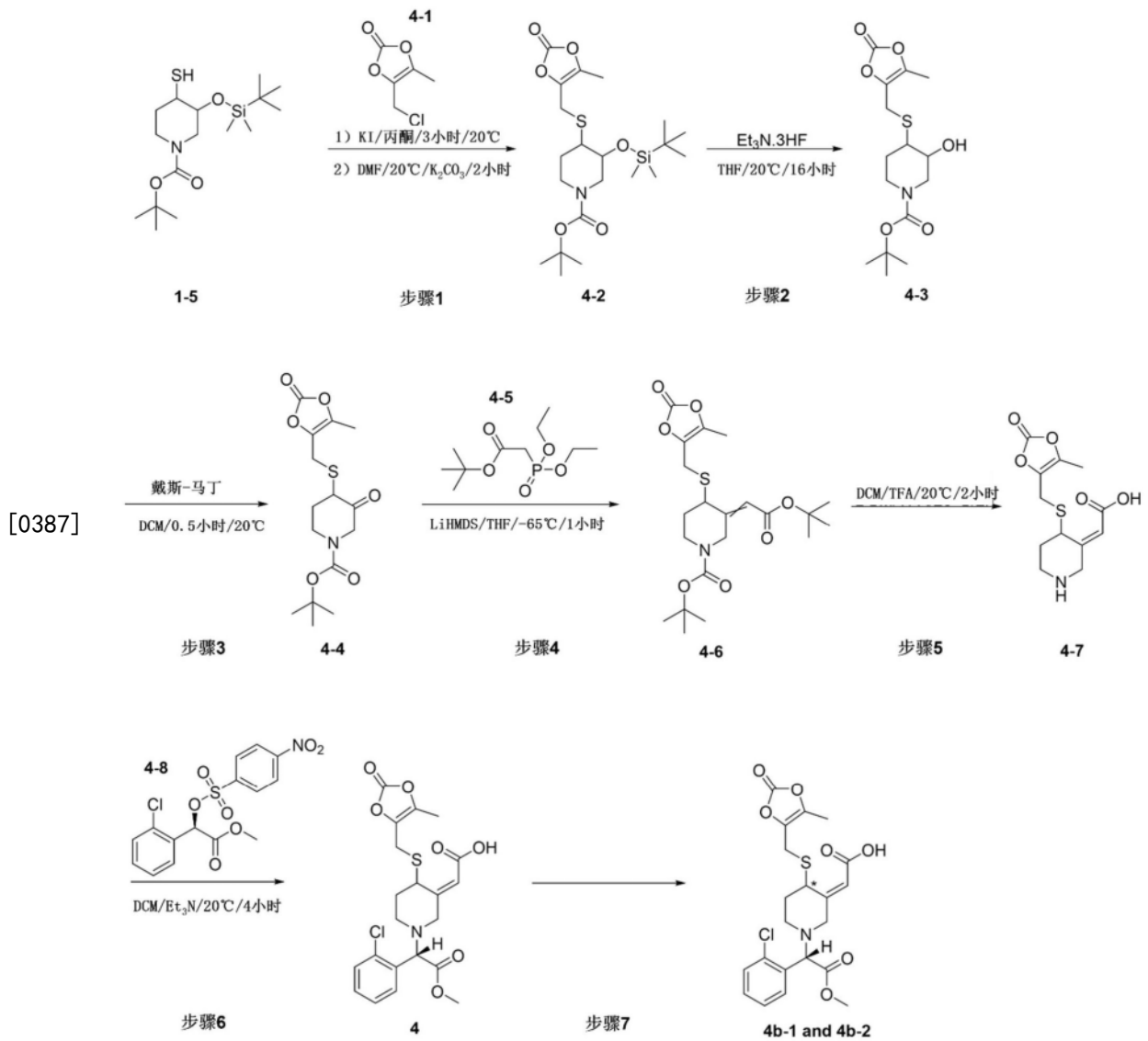
[0382] 3b-1:

[0383] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.61(d, J=7.5Hz, 2H), 7.56-7.41(m, 2H), 6.10(s, 1H), 5.71(s, 1H), 5.52(s, 1H), 5.27(q, J=12.2Hz, 2H), 3.98(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.71-3.56(m, 1H), 3.35-3.14(m, 1H), 3.01-2.71(m, 1H), 2.06(d, J=15.0Hz, 1H)。

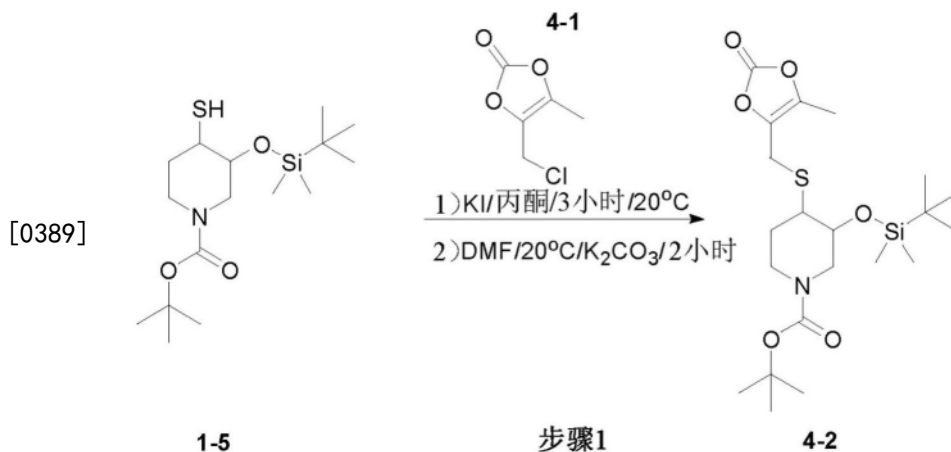
[0384] 3b-2:

[0385] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.64(s, 1H), 7.56(d, J=7.6Hz, 1H), 7.45(s, 2H), 6.06(s, 1H), 5.50(s, 1H), 5.44(s, 1H), 5.33(d, J=12.0Hz, 1H), 5.22(d, J=11.9Hz, 1H), 4.02-3.97(m, 1H), 3.86(d, J=10.8Hz, 1H), 3.81(s, 6H), 3.49(d, J=13.6Hz, 1H), 3.12-3.07(m, 1H), 2.71-2.66(m, 1H), 2.03(d, J=14.8Hz, 1H)。

[0386] 实例4



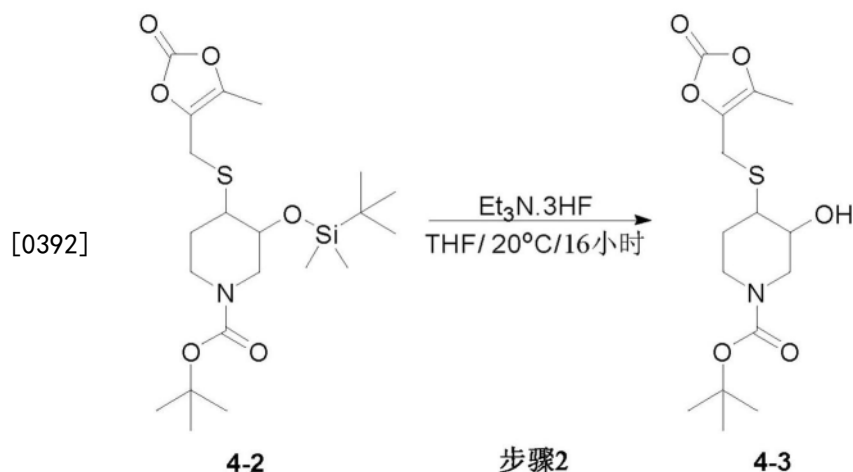
[0388] 步骤1.合成4-2



[0390] 在20℃下搅拌4-1 (64g, 0.43mol) 和KI (96.3g, 0.86mol) 于丙酮(0.8L)中的溶液3小时。减压浓缩反应混合物。将残余物溶解于DMF (1L) 中。向以上溶液中添加1-5 (150.0g, 0.43mol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120g, 0.864mol)。在添加后,在20℃下搅拌所得混合物2小时。将反应物用水(2L)稀释并通过EtOAc (600L\*2) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到

呈深色油状的4-2 (250g, 100%产率), 其无需进一步纯化即用于下一步骤。

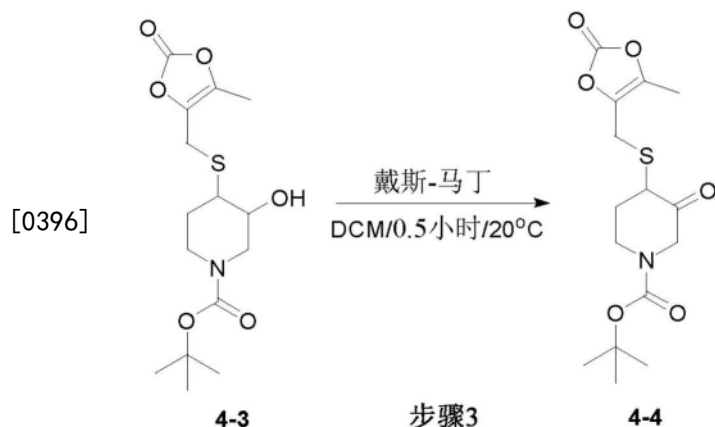
[0391] 步骤2. 合成4-3



[0393] 在40℃下搅拌4-2 (250g, 0.43mol) 和Et<sub>3</sub>N·3HF (210g, 1.296mol) 于THF (1L) 中的溶液持续16小时。减压浓缩所得混合物且用EA (1.5L) 稀释残余物。用盐水 (500ml\*2) 洗涤所形成的溶液且分离有机层, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=3/1) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的4-3 (108g, 73%产率)。LC-MS [M+1]<sup>+</sup>-100=246.2。

[0394] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDC1<sub>3</sub>) δ4.19 (d, J=12.1Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.52 (d, J=15.2Hz, 2H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (d, J=12.0Hz, 1H), 1.63-1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

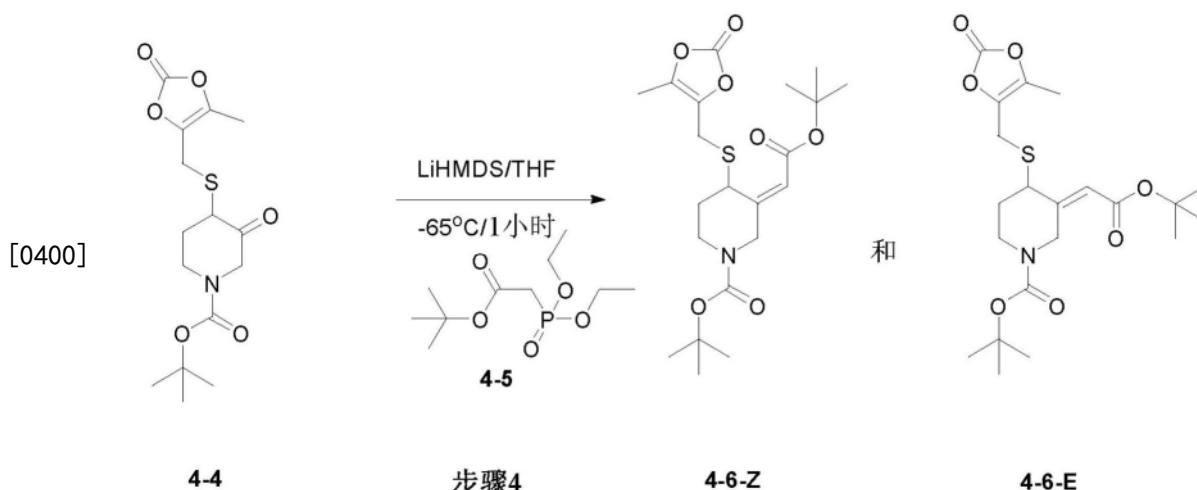
[0395] 步骤3. 合成4-4



[0397] 在20℃下向4-3 (108g, 0.313mol) 于DCM (1L) 中的溶液中添加戴斯-马丁 (159g, 0.375mol)。添加之后, 在20℃下搅拌所得混合物30分钟。用饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液 (1L)、饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (1L\*2)、盐水洗涤反应混合物, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱 (石油/EtOAc=3/1) 纯化残余物, 得到呈橙色油状的4-4 (80.0g, 74.5%产率)。LC-MS [M+1]<sup>+</sup>+Na=366.1。

[0398] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.29 (d, J=17.9Hz, 1H), 4.16 (d, J=18.4Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.48 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.43-2.29 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

[0399] 步骤4. 合成4-6-Z和4-6-E



[0401] 在 $-60^{\circ}\text{C}$ 下 $\text{N}_2$ 环境中,向4-5 (77g, 0.302mol) 于无水THF (800mL) 中的溶液中添加LiHMDS (303mL, 0.303mol)。在 $-60^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应混合物30分钟,之后在 $-60^{\circ}\text{C}$ 下逐滴添加4-4 (80g, 0.233mol)。在 $0\sim 10^{\circ}\text{C}$ 下搅拌所得混合物1小时。随后将反应混合物添加到饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液 (800mL) 中,并用EtOAc (700mL\*2) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并加以过滤。真空浓缩滤液并通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=20/1) 纯化残余物,得到呈淡橙色油状的4-6-Z (12g, 9%产率) 和呈灰白色固体状的4-6-E (15g, 11%产率)。LC-MS[M+1]<sup>+</sup>+23=464.2。

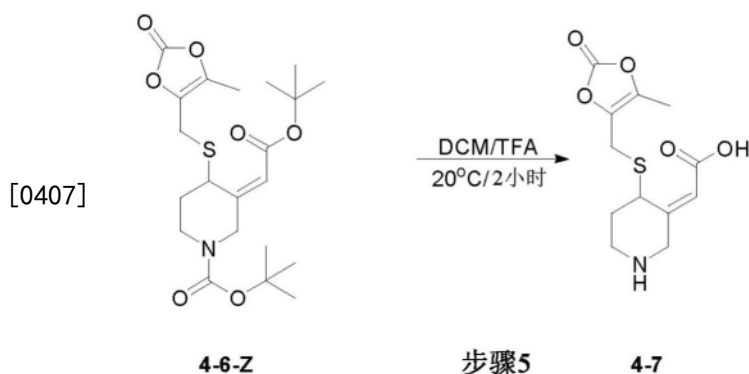
[0402] 4-6-Z

[0403]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.74 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.07-3.83 (s, 2H), 3.68 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.44 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (d, J=14.6Hz, 1H), 1.85 (d, J=13.7Hz, 1H), 1.54-1.32 (m, 18H)。

[0404] 4-6-E

[0405]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.59 (s, 1H), 5.49 (d, J=15.6Hz, 1H), 4.00 (d, J=15.7Hz, 1H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.40-3.14 (m, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.89 (d, J=11.4Hz, 1H), 1.52-1.42 (m, 18H)。

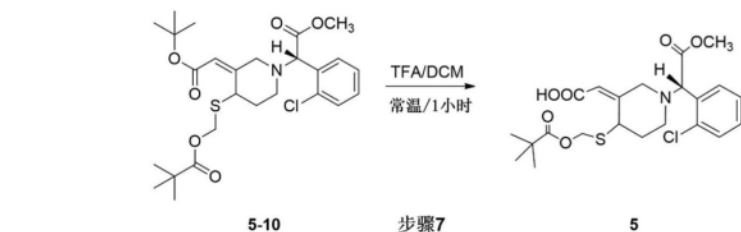
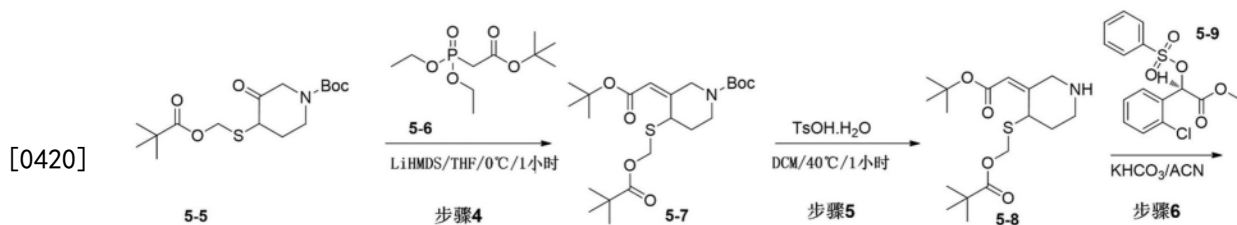
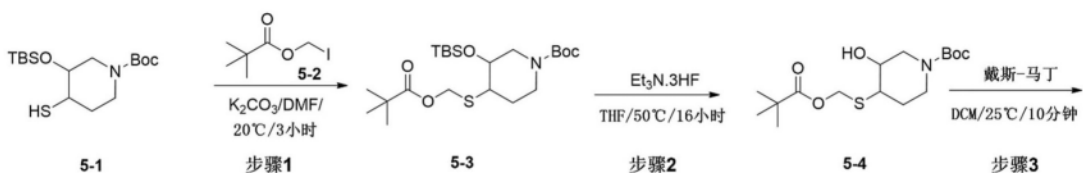
[0406] 步骤5:合成4-7



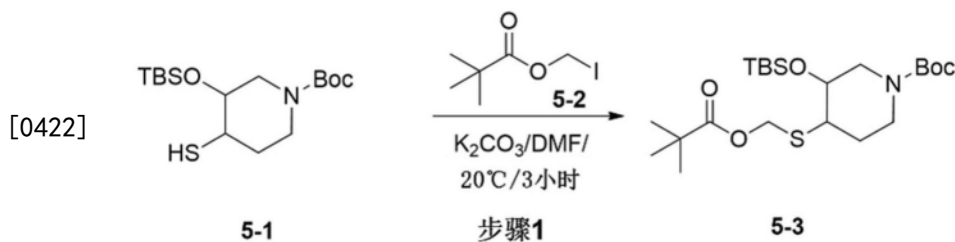
[0408] 在 $20^{\circ}\text{C}$ 下搅拌4-6-Z (10g, 0.023mol) 和TFA (20ml) 于DCM (80mL) 中的溶液持续2小时。真空浓缩所得混合物,得到呈深色油状的4-7 (15g, 100%产率),其无需进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS[M+1]<sup>+</sup>=286.2。

[0409] 步骤6和7.合成4b-1和4b-2





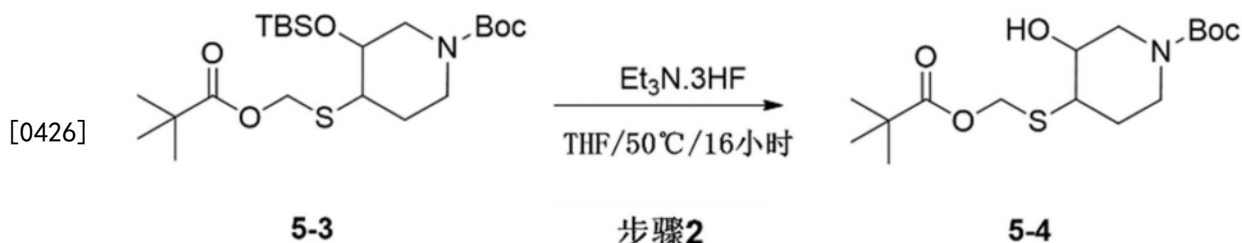
[0421] 步骤1:合成5-3



[0423] 在20℃下向DMF (100mL) 中的5-1 (10g, 28.8mmol) 和 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.8g, 34.6mmol) 的混合物中分批加入5-2 (7.6g, 31.6mmol)。加入后,在20℃下搅拌混合物2小时。将混合物倒入水中 (300mL),用EA (200mL) 萃取,有机层用盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=10/1) 纯化残余物,得到呈无色油状的5-3 (4.4g, 33%产率)。

[0424]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.21 (s, 2H), 3.89 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 3.74 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.03 (ddd,  $J=13.1, 9.8, 3.1\text{Hz}$ , 1H), 2.97-2.77 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 1H),  $\delta$  1.60-1.49 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。

[0425] 步骤2.合成5-4



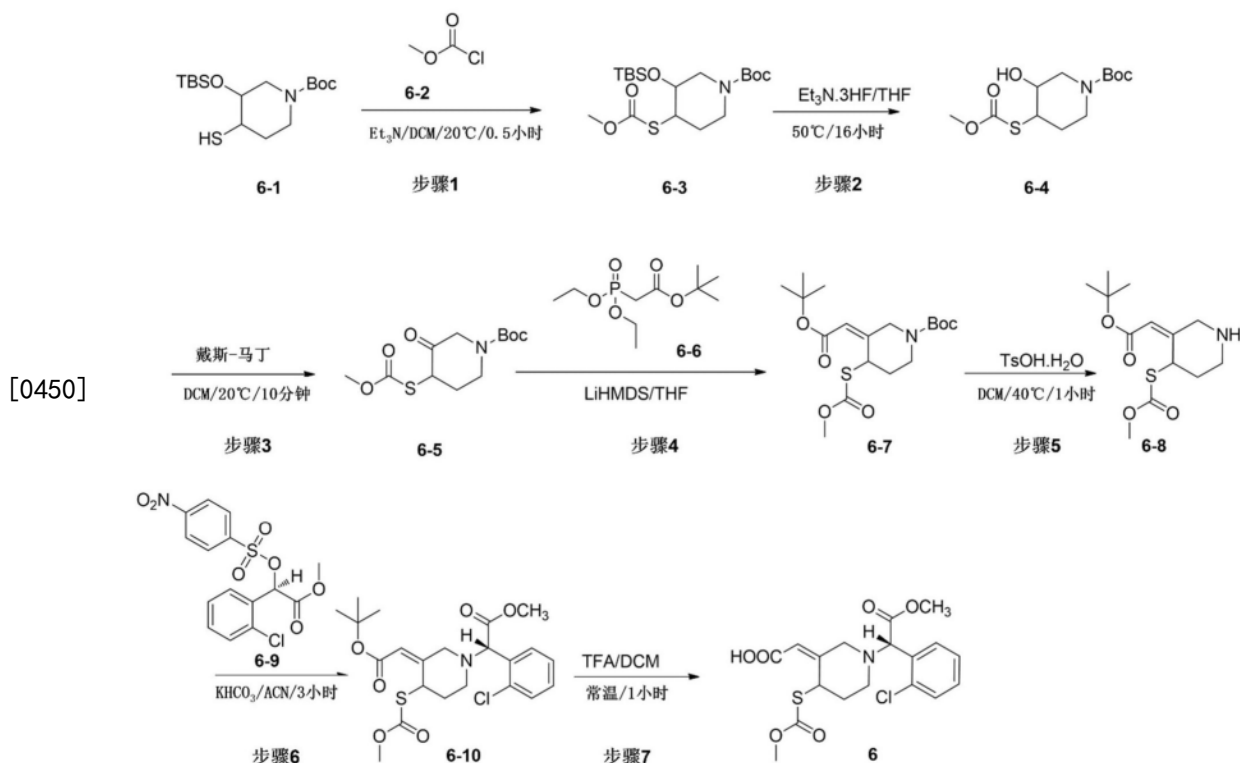
[0427] 向5-3 (4.4g, 9.5mmol) 的THF (40mL) 溶液中加入 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  (4.6g, 28.6mmol),并在50℃下搅拌所得混合物16小时。完成后,在减压下浓缩反应混合物。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=5/1) 纯化残余物,得到呈无色油状的5-4 (2.5g, 76%产率)。



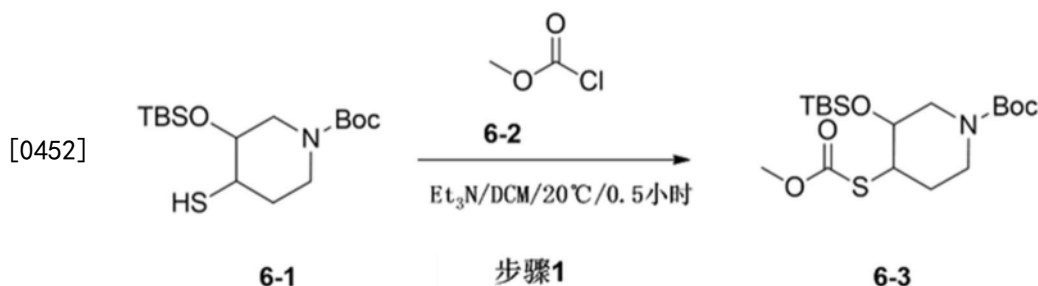


=11.4Hz, 0.5H), 2.65 (d, J=7.9Hz, 1H), 2.32-2.12 (m, 1H), 1.88 (t, J=15.8Hz, 1H), 1.16 (d, J=3.3Hz, 9H)。

[0449] 实例6

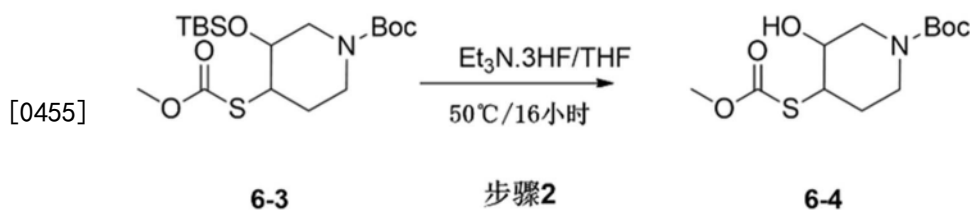


[0451] 步骤1: 合成6-3



[0453] 在  $20^\circ\text{C}$  下向  $\text{DCM}$  (50mL) 中的 6-1 (5.00g, 14.4mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.3g, 20.0mmol) 的混合物中分批加入 6-2 (1.76g, 18.7mmol)。加入后, 在  $20^\circ\text{C}$  下搅拌混合物 0.5 小时。真空浓缩混合物。通过硅胶色谱 (石油醚/ $\text{EtOAc}=20/1$ ) 纯化残余物, 得到呈无色油状的 6-3 (3.60g, 62% 产率)。

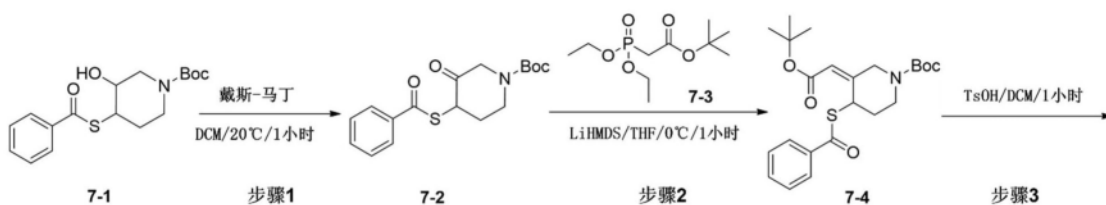
[0454] 步骤2: 合成6-4



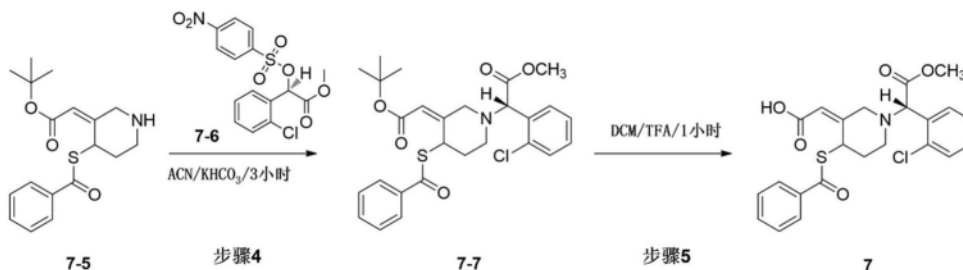
[0456] 向 6-3 (3.5g, 8.6mmol) 的  $\text{THF}$  (40mL) 溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  (4.12g, 25.9mmol), 并在  $50^\circ\text{C}$  下搅拌所得混合物 16 小时。完成后, 在减压下浓缩反应混合物。通过硅胶色谱 (石油醚/ $\text{EtOAc}=3/1$ ) 纯化残余物, 得到呈无色油状的 6-4 (2.2g, 88% 产率)。







[0480]



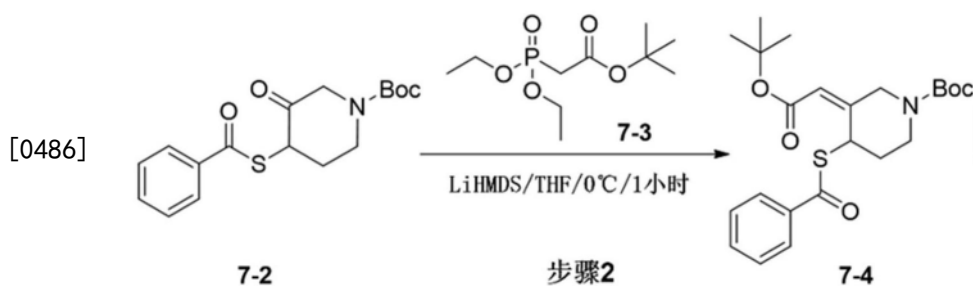
[0481] 步骤1.合成7-2



[0483] 向7-1 (2g, 5.97mmol) 的DCM (20mL) 溶液中加入戴斯-马丁高碘烷 (Dess-Martin Periodinane) (3.03g, 7.16mol), 并在25°C下搅拌所得混合物1小时。完成后, 将反应混合物倒入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /饱和 $\text{NaHCO}_3$  (40mL, 1:1) 的混合溶液中。用DCM (20mL\*2) 萃取所得混合物。合并的有机层用盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 并加以过滤。在减压下浓缩滤液, 用硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=5/1) 纯化残余物, 得到呈淡黄色油状的7-2 (1.3g, 65%产率)。

[0484]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.59 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 4.49-4.29 (m, 2H), 4.05 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 2H), 3.48 (s, 1H), 2.58-2.33 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.57-1.44 (s, 9H)。

[0485] 步骤2.合成7-4

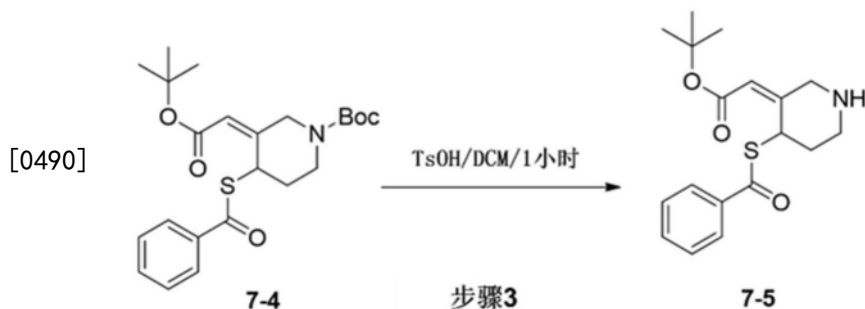


[0487] 在-60°C的 $\text{N}_2$ 下向7-3 (1.1g, 4.3mmol) 的THF (15mL) 溶液中加入LiHMDS (4.3mL, THF中1M, 4.3mmol), 在-60°C下搅拌所得混合物30分钟。在-60°C下向上述混合物中逐滴加入7-2 (1.3g, 3.9mmol)。加入后, 在0~10°C下搅拌反应混合物1小时。然后将反应混合物倒入饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30mL) 溶液中, 用EtOAc (20mL\*2) 萃取所得混合物。合并的有机层用盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并加以过滤。真空浓缩滤液。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=20/1) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的7-4 (65mg, 3.8%产率)。

[0488]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.59 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (t,  $J$

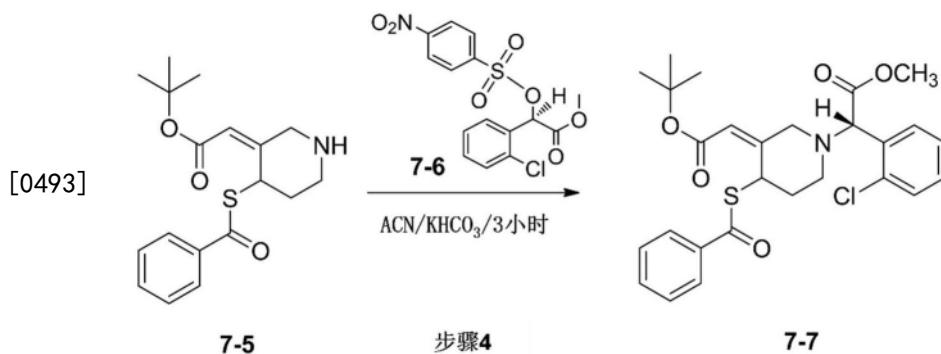
=7.1Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.55-4.35 (m, 1H), 4.20-3.91 (m, 1H), 3.83-3.64 (m, 1H), 3.35-3.12 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.03 (d, J=14.0Hz, 1H), 1.62-1.36 (m, 18H)。

[0489] 步骤3.合成7-5



[0491] 将7-4 (60mg, 0.138mmol) 和TsOH·H<sub>2</sub>O (39mg, 0.207mmol) 在DCM (2mL) 中的混合物在40℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (4mL) 中,用DCM (2mL\*2) 萃取所得混合物。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并加以过滤。真空浓缩滤液,得到呈淡黄色油状的粗7-5 (50mg, 产率>100%)。

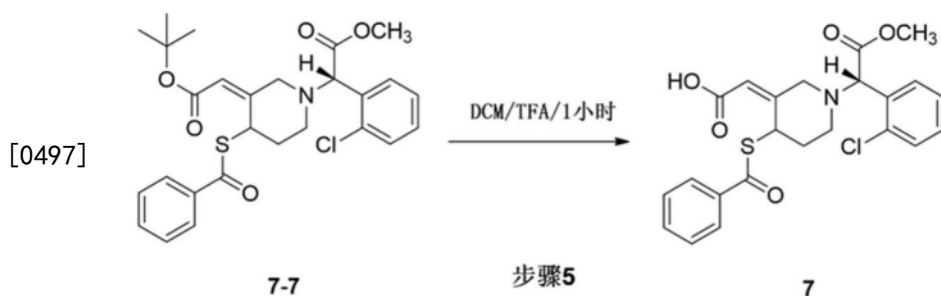
[0492] 步骤4.合成7-7



[0494] 向7-5 (粗物质, 0.138mmol) 的CH<sub>3</sub>CN (2mL) 溶液中加入7-6 (53mg, 0.138mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55mg, 0.552mmol)。在40℃下搅拌所得混合物3小时。冷却至室温后,过滤混合物。在减压下浓缩滤液,通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=10/1) 纯化残余物,得到呈白色固体状的7-7 (20mg, 28%产率)。

[0495] LC-MS [M+1]<sup>+</sup>=516.3

[0496] 步骤5.合成7

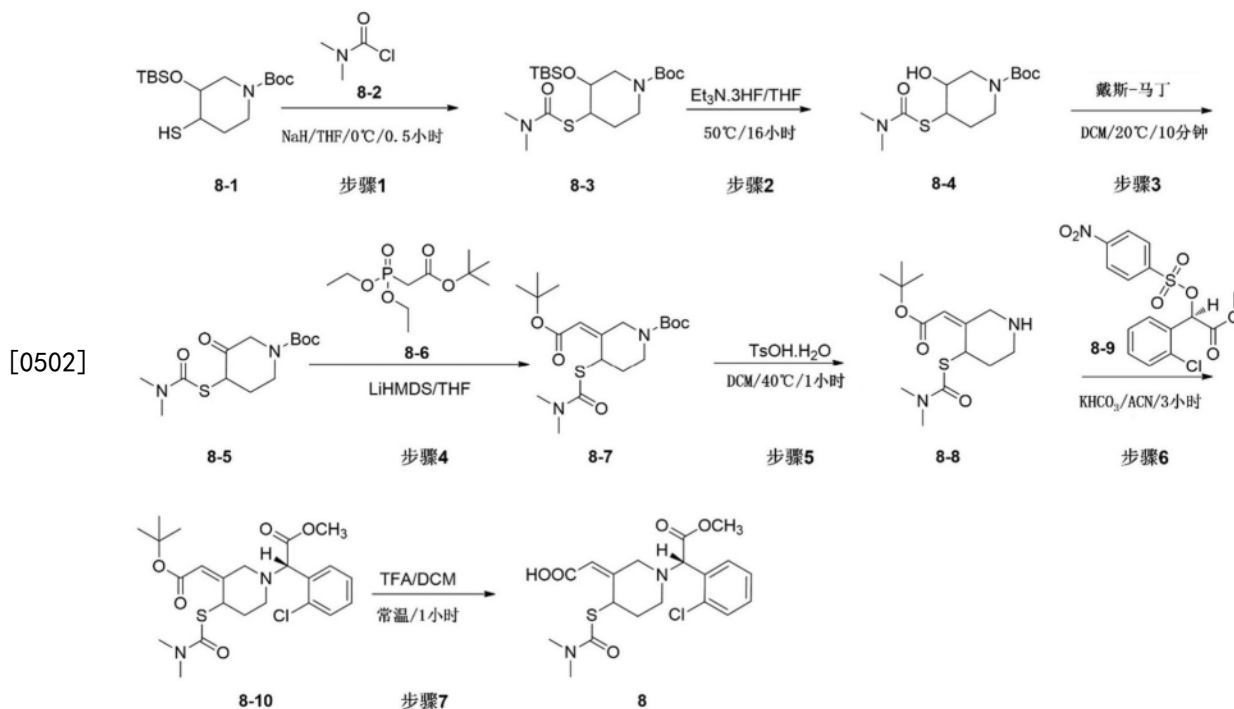


[0498] 在0℃下向7-7 (20mg, 0.039mmol) 的DCM (1mL) 溶液中加入TFA (1mL)。加入后,在0℃下搅拌混合物3小时。将所得混合物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub> (4mL) 混合物中并用DCM (2mL\*2) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并加以过滤。在减压下浓缩滤液。通过Prep-TLC (DCM/MeOH=20/1) 纯化残余物,得到7 (10mg, 45%产率)。

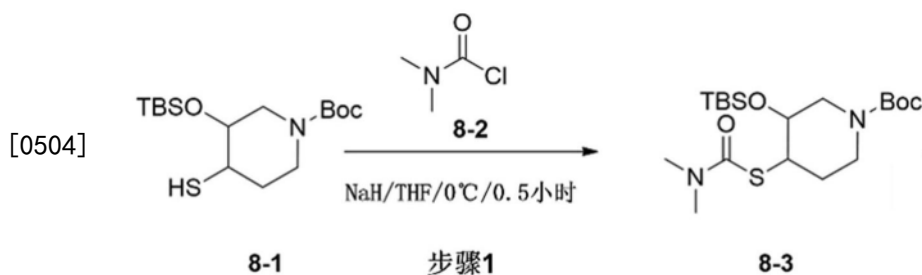
[0499] LC-MS[M+1]<sup>+</sup>=460.1

[0500] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.89 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.58 (dd, J=7.3, 2.1Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.75 (s, 0.5H), 5.64 (s, 0.5H), 4.77 (d, J=4.5Hz, 1H), 3.70 (d, J=4.2Hz, 3H), 3.28 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.12 (dd, J=34.1, 12.4Hz, 1H), 2.93 (d, J=12.3Hz, 1H), 2.73 (d, J=9.2Hz, 0.5H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.33-2.14 (m, 0.5H), 1.88 (t, J=17.4Hz, 1H)。

[0501] 实例8



[0503] 步骤1:合成8-3



[0505] 在0℃下向8-1 (5.00g, 14.4mmol) 的THF (50ml) 溶液中分批加入NaH (0.688g, 17.2mmol, 60%, 石蜡液中分散液)。加入后,在0℃下搅拌混合物1小时。在0℃下加入8-2 (1.86g, 17.2mmol), 并在0℃下搅拌0.5小时。将反应混合物倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl (100ml) 溶液中,用EA (50ml) 萃取,有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并加以过滤。在减压下浓缩滤液,通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=10/1)纯化残余物,得到呈无色油状的8-3 (3.9g, 65%产率)。

[0506] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3.88-3.66 (m, 1H), 3.64-3.42 (m, 3H), 3.18 (d, J=33.4Hz, 1H), 3.15-3.02 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 6H), 2.28-2.13 (m, 1H), 1.99 (d, J=9.4Hz, 1H), 1.41 (d, J=14.9Hz, 9H), 0.91-0.77 (m, 9H), 0.14-0.02 (m, 6H)。

[0507] LC-MS[M+100]<sup>+</sup>=319.2

[0508] 步骤2:合成8-4



1.44 (d, J=10.3Hz, 18H)。

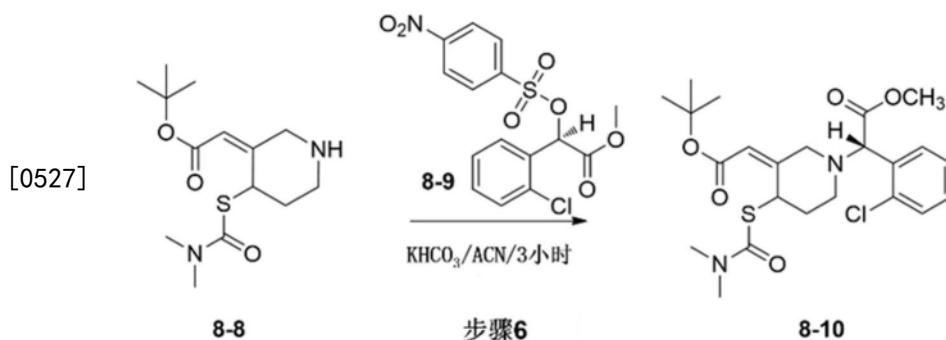
[0522] 步骤5.合成8-8



[0524] 将8-7 (50mg, 0.125mmol) 和TsOH.H<sub>2</sub>O (36mg, 0.188mmol) 在DCM (1mL) 中的混合物在40℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (2mL) 中,用DCM (2mL\*2) 萃取所得混合物。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并加以过滤。真空浓缩滤液,得到呈淡黄色油状的粗8-8 (粗物质,产率>100%)。

[0525] LC-MS [M+1]<sup>+</sup> = 301.1

[0526] 步骤6.合成8-10

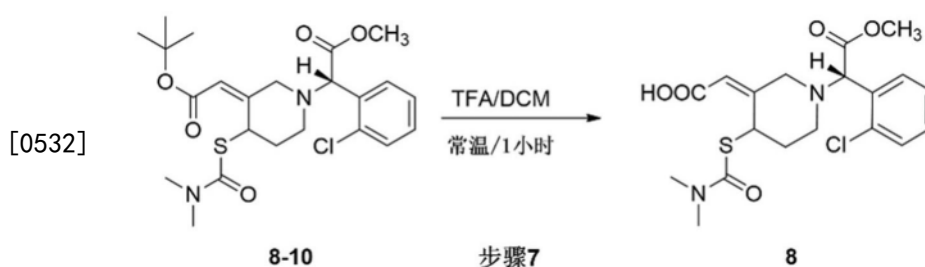


[0528] 向8-8 (粗物质, 0.125mmol) 的CH<sub>3</sub>CN (1mL) 溶液中加入8-9 (38.1mg, 0.100mmol) 和KHC<sub>3</sub> (50mg, 0.500mmol)。在40℃下搅拌所得混合物3小时并加以过滤。在减压下浓缩滤液,通过Prep-TLC (石油醚/EtOAc = 10/1) 纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的8-10 (10mg, 16% 产率) 为淡黄色固体。

[0529] LC-MS [M+1]<sup>+</sup> = 483.2

[0530] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63-7.55 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 5.63 (s, 1.5H), 5.49 (s, 0.5H), 4.73 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.69 (d, J=1.1Hz, 3H), 3.29-3.08 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.93 (d, J=19.1Hz, 6H), 2.89 (d, J=11.8Hz, 0.5H), 2.76 (td, J=12.0, 2.5Hz, 0.5H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.29-2.04 (m, 1H), 2.04-1.83 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 9H)。

[0531] 步骤7.合成8

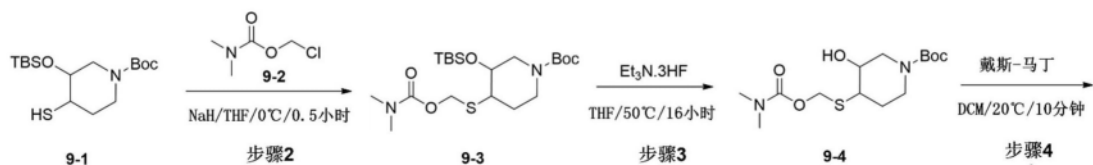
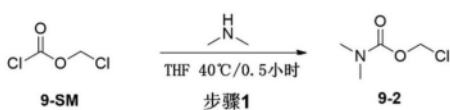


[0533] 在0℃下向8-10(10mg, 0.021mmol)的DCM(0.5mL)溶液中加入TFA(0.5mL)。加入后,在0℃下搅拌混合物3小时。将所得混合物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>(3mL)溶液中,并用DCM(2mL\*2)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并加以过滤。在减压下浓缩滤液。通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化残余物,得到8(4mg, 45%产率)。

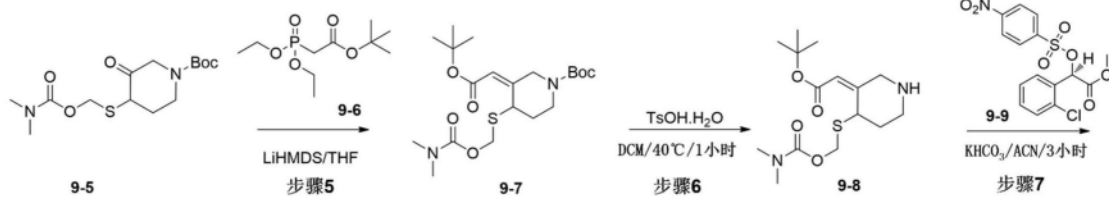
[0534] LC-MS[M+1]<sup>+</sup>=427.1

[0535] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.64-7.52(m, 1H), 7.41-7.35(m, 1H), 7.32-7.18(m, 2H), 5.71(d, J=39.7Hz, 1H), 5.42-5.31(m, 1H), δ4.76(d, J=2.6Hz, 1H), 3.69(d, J=5.0Hz, 3H), 3.36(d, J=12.1Hz, 0.5H), 3.27(d, J=12.2Hz, 0.5H), 3.18(d, J=12.1Hz, 0.5H), 2.98(s, 6H), 2.89(d, J=11.7Hz, 0.5H), 2.79-2.62(m, 2H), 2.33-2.11(m, 1H), 1.91(t, J=15.9Hz, 1H)。

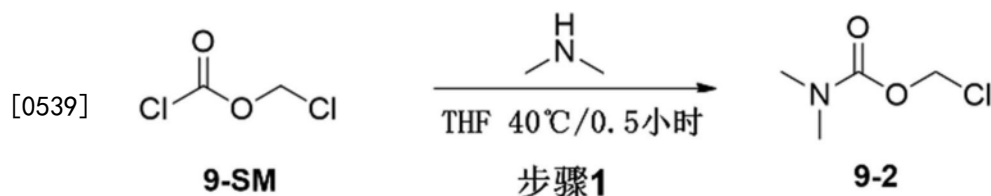
[0536] 实例9



[0537]



[0538] 步骤1:合成9-2



[0540] 在20℃下向化合物9-SM(11.0g, 85.3mmol)中分批加入二甲胺(1.76g, 18.7mmol)。加入后,在20℃下搅拌混合物0.5小时。真空浓缩混合物。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=20/1)纯化残余物,得到呈无色油状的9-2(7.8g, 69%产率)。

[0541] 步骤2:合成9-3







[0573] 使用雄性史泊格-多利大鼠 (Sprague-Dawley rat) 进行药代动力学实验。

[0574] 向禁食状态下的大鼠口服或静脉施用测试化合物(氯吡格雷和本文所提供的示例性化合物)。经由颈静脉在5分钟、15分钟、30分钟、60分钟和120分钟时间点,使用EDTA-K<sub>2</sub> (抗凝剂)、3'-甲氧基苯甲酰甲基溴 (MPBr, 衍生化试剂) 和苯基甲基磺酰氟 (PMSF, 稳定剂) 收集血液样品。随后通过在2~8℃下以1500g离心10分钟收集血浆样品,并在分离之后储存于-80℃下。在提取之后将血浆样品装载到LC-MS/MS仪器以测定硫醇活性代谢物的浓度。图1和2中展示大鼠血浆中的浓度结果。

[0575] 如图1所示,在10mg/kg的剂量水平下,与在施用之后约30分钟时达到硫醇活性代谢物峰值浓度的氯吡格雷相比,本文所提供的化合物1a、1b和2a在施用之后小于20分钟内达到峰值浓度。此外,化合物1a、1b和2a的硫醇活性代谢物的峰值浓度显著高于氯吡格雷。这些结果表明,相较于氯吡格雷,化合物1a、1b和2a提供更快并且更有效的活性代谢物释放。

[0576] 如图2所示,当口服施用时,与在施用后约30分钟达到硫醇活性代谢物峰值浓度的具有10mg/kg的高得多的剂量水平的氯吡格雷相比,具有2mg/kg的剂量水平的本文所提供的化合物3在施用后约20分钟达到峰值浓度。当静脉施用时,具有仅1mg/kg的剂量水平的本文所提供的化合物3在施用后约6分钟达到硫醇活性代谢物峰值浓度。这些结果表明,相较于氯吡格雷,化合物3提供更快并且更有效的活性代谢物释放。

[0577] 相较于氯吡格雷,本文所提供的其它的化合物显示出相当的、或甚至更快并且更有效的活性代谢物释放。

[0578] 分析2:大鼠中的抗凝集作用

[0579] 将雄性史泊格-多利大鼠用于离体血小板凝集实验。在向大鼠口服施用(氯吡格雷、本文所提供的示例性化合物和媒剂(对照组))之后,经由颈静脉在0.5小时、1小时和2小时时间点,使用3.8% (w/v) 柠檬酸钠溶液作为抗凝剂(全血的1/9体积)收集血液。将含柠檬酸盐的血液样品以1000rpm的低速离心5分钟,获得富含血小板的血浆 (PRP)。分离PRP之后,将剩余的血液以3000rpm的高速进一步离心10分钟,获得去血小板血浆 (PPP)。通过血液学分析仪(西门子 (Siemens), ADVIA2120) 测量PRP中的血小板数目,并被PPP调整到 $4 \times 10^8$ /mL。

[0580] 通过自动血小板凝集仪 (PRECIL LBY-NJ4) 使用比浊凝集法测定血小板凝集。将凝集仪首先升温到37℃,并将PRP (290μL) 样品添加到比色皿中,并安置在自动血小板凝集仪中。在5分钟预培育之后,使用PPP表示100%凝集度并使用PRP表示0%凝集度来校准聚集仪。最后,将体积为10μL的ADP溶液(最终浓度为10μM)添加到PRP样品中以开始血小板凝集。监测血小板凝集5分钟并在持续时间内报告最大血小板凝集度(%)。测试化合物的抗凝集作用表示为通过以下关系式测定的抑制(%):

[0581] 抑制(%) = (对照组的最大血小板凝集度(%) - 测试化合物的最大血小板凝集度(%) ) / (对照组的最大血小板凝集度(%)) \* 100

[0582] 测试化合物的抑制(%) 结果展示于图3中。对于氯吡格雷、1a和1b,剂量水平分别为10mg/kg、0.5mg/kg和2mg/kg。如从图2可以看出,氯吡格雷在施用后约120分钟内达到呈约45%的最大血小板凝集抑制,而化合物1b在施用后60分钟内以比氯吡格雷低得多的剂量水平即达到呈约45%的最大抑制,表明其起效时间比氯吡格雷早得多并且效力比氯吡格雷

强得多。

[0583] 相较于氯吡格雷,本文所提供的其他化合物可以显示出更快的起效和更高的效力。

[0584] 上述描述仅被视为本公开的原理的说明。此外,由于许多修改和变化对于本领域的技术人员来说将显而易见,所以并不期望将本发明限于如上文所示的确切构造和过程。因此,所有适合的修改和等效方案可以被视为属于由所附权利要求书界定的本发明的范围内。

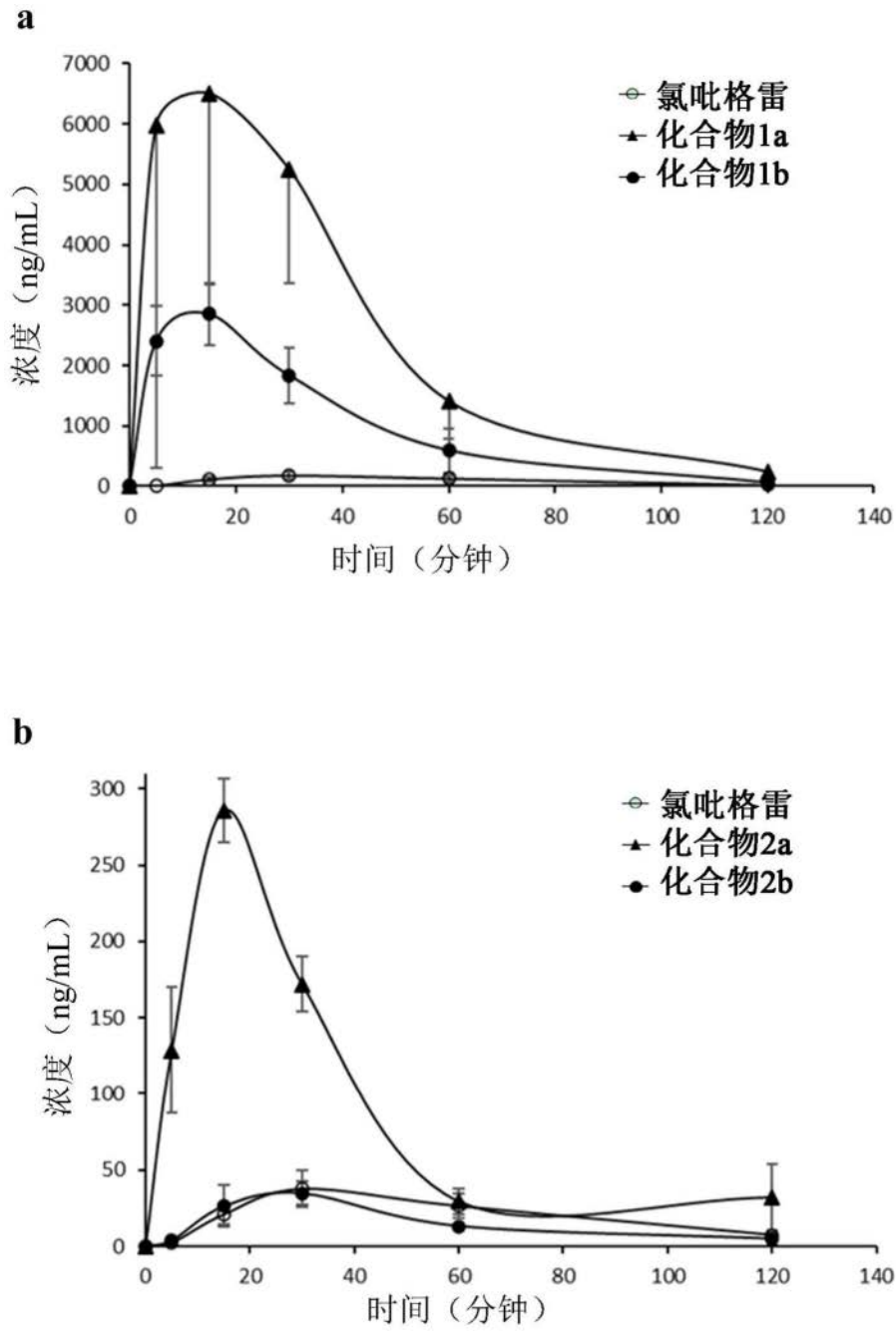


图1

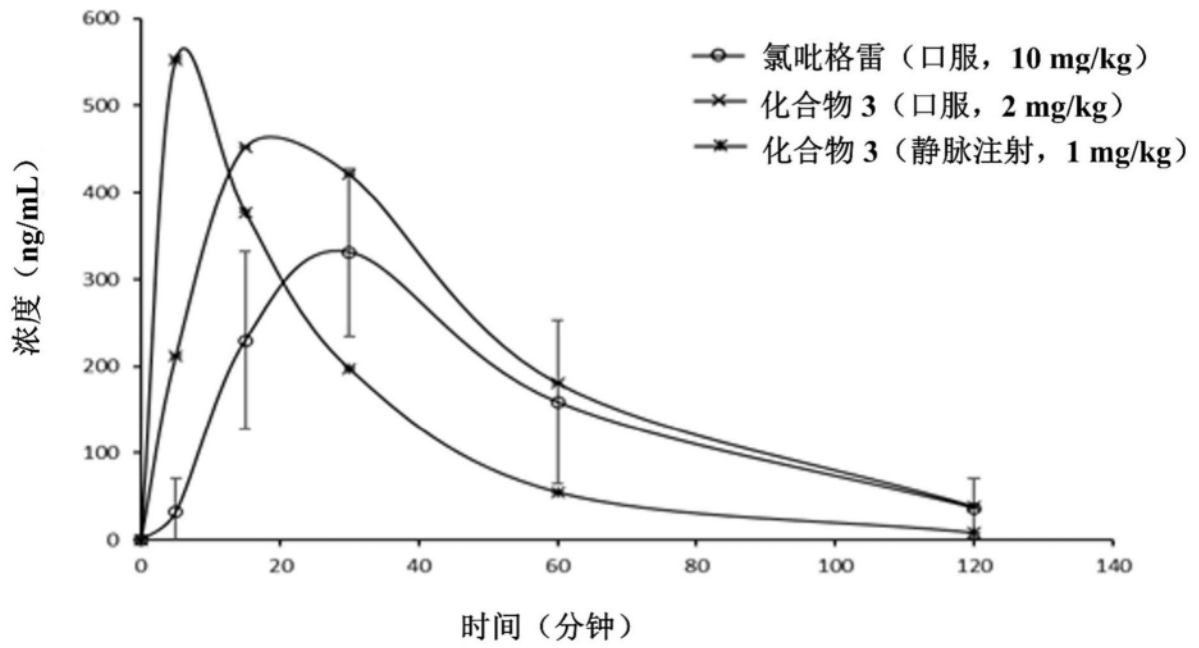


图2

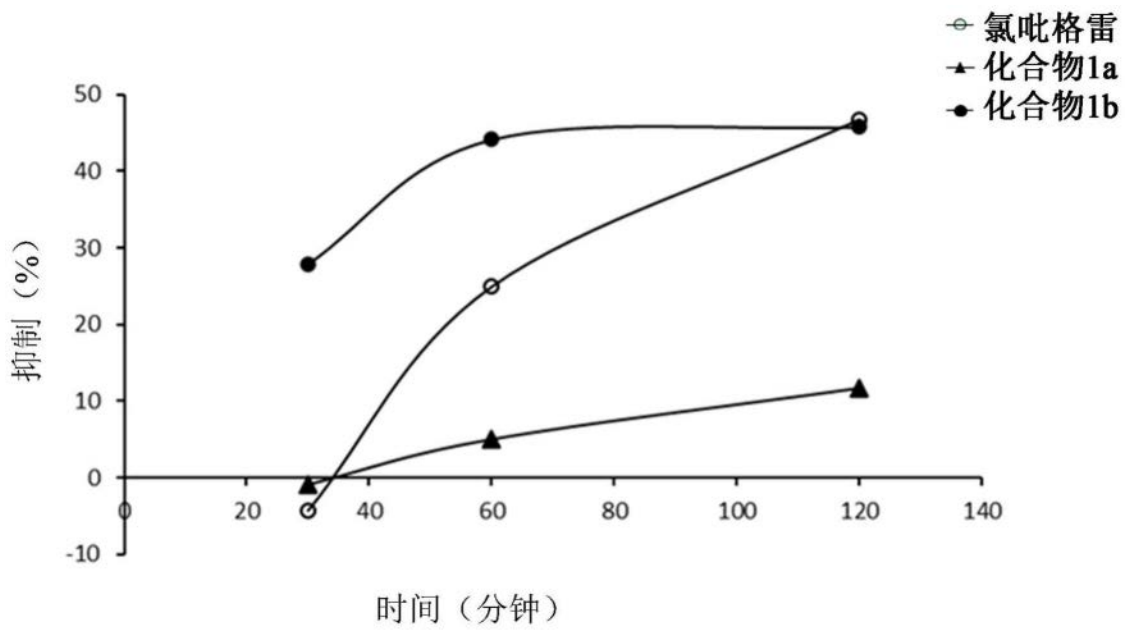


图3